FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 905

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Odette GABOLY, née CHAMPIGNOUX

Née le 28 Mai 1926, à Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 1962

UTILISATION EN GYNECOLOGIE D'UN NORSTEROIDE PROGESTATIF :

LE NORETHYNODREL

(ou 17 α éthinyl 5-10 œstrénolone)

Président : M. FUNCK-BRENTANO, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : GABOLY

Prénom : ODETTE

Nom de jeune fille : CHAMPIGNOUX

Date de soutenance : 21 juin 1962

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

GABOLY (ODETTE), née CHAMPIGNOUX. — Utilisation en gynécologie d'un norstéroïde progestatif : le Noréthynodrel (ou 17 α éthinyl 5-10 oestrénolone). — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 75 *p.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1962, *N°* .....).

GABOLY (ODETTE), née CHAMPIGNOUX. — Utilisation en gynécologie d'un norstéroïde progestatif : le Noréthynodrel (ou 17 α éthinyl 5-10 oestrénolone). — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 75 *p.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1962, *N°* .....).

GABOLY (ODETTE), née CHAMPIGNOUX. — Utilisation en gynécologie d'un norstéroïde progestatif : le Noréthynodrel (ou 17 α éthinyl 5-10 oestrénolone). — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 75 *p.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1962, *N°* .....).

GABOLY (ODETTE), née CHAMPIGNOUX. — Utilisation en gynécologie d'un norstéroïde progestatif : le Noréthynodrel (ou 17 α éthinyl 5-10 oestrénolone). — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 75 *p.*

(*Thèse Médec. (Etat), Paris,* 1962, *N°* .....).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Odette GABOLY, née CHAMPIGNOUX

Née le 28 Mai 1926, à Colombes (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 1962

UTILISATION EN GYNECOLOGIE D'UN NORSTEROIDE PROGESTATIF :

LE NORETHYNODREL

(ou 17 α éthinyl 5-10 œstrénolone)

Président : M. FUNCK-BRENTANO, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : Léon BINET, *Membre de l'Institut*

1er ASSESSEUR : Jean VERNE — 2e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	Redon (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	Mouquin (M.)
Cliniques chirurgicales : *Beaujon* : Lortat-Jacob (J.-L.) — *Cochin* : Léger (L.) — *Hôtel-Dieu* : Patel (J.) — *Pitié* : Cordier (G.) — *Saint-Antoine* : Gosset (J.) — *Salpêtrière* : Sicard (A.) — *Tenon* : Olivier (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	Gaudart d'Allaines (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	Mathey (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	Funck-Brentano (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	Degos (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Cathala (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	Delay (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	Hamburger (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
Cliniques médicales : *Boucicaut* : Lenègre (J.) — *Broussais* : Soulié (P.) — *Cochin* : Justin-Besançon (L.) ; Brouet (G.) — *Hôtel-Dieu* : Bariéty (M.) — *Lariboisière* : Sèze (S. de) — *Pitié* : Dreyfus (G.) — *Saint-Antoine* : Kourilsky (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	Gennes (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	Garcin (R.)
Cliniques obstétricales : *Baudelocque* : Lacomme (M.) — *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	Roux (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique toxicologique	Gaultier (M.)
Clinique traumatologique	Padovani (P.)
Séméiologie médicale	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Clinique urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)

b) Professeurs a titre personnel :

Médecine	Bour (H.), Lhermitte (F.), Pequignot (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :
MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Olivier (G.).

Anatomie pathologique :
Mlle Gauthier-Villars (P.), *pr. s. ch.*; MM. Abelanet (R.); Busser (F.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *m. conf.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie :
MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie :
MM. Barbier (P.); Christol (D.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale :
MM. Baulieu (Et.), *m. conf.*; Bourillon (R.); Cartier (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Kruh (J.); Jérome (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Carcinologie :
MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Dermato-Syphiligraphie :
MM. Civatte (J.); Duperrat (B.).

Electro-Radiologie :
M. Ledoux-Lebard (G.).

Hématologie :
MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie :
MM. Coujard (R.), *pr. s. ch.*; Marois (M.); Racadot (J.).

Hydrologie :
MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène :
MM. Boyer (J.), *pr. s. ch.*; Blancher (G.); Mlle Corre-Hurst (L.); M. Sapin-Jaloustre (H.).

Maladies infectieuses :
MM. Bastin (R.); Dupont (V.).

Médecine légale :
MM. Derobert (L.), *pr. s. ch.*; Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.).

Médecine du travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Obstétrique :
MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Morin (P.); Musset (R.); Robey (M.); Senèze (J.); Sureau (C.); Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie :
MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.).

Orthopédie :
MM. Judet (R.); Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.).

Oto-rhino-laryngologie :
MM. Debain (J.); Pialoux (P.).

Parasitologie :
MM. Golvan (Y.); Lapierre (J.).

Pathologie chirurgicale :
MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Cauchoix (J.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dubost (Ch.); Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Lévêque (B.); Loygue (J.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Robert (H.); Thomeret (G.).

Pathologie exotique : M. Schneider (J.).

Pathologie expérimentale :
MM. Benhamou (J.-P.); Berthaux (P.); Boivin (P.); Crosnier (J.); Hartmann (L.); Lœper (J.); Maurice (J.); Mikol (Cl.); Richet (G.).

Pathologie médicale :
MM. Aussannaire (M.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y.); Bricaire (H.); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Laroche (Cl.); Lesobre (R.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nick (J.); Royer (P.); Tourneur (R.); Wolfromm (R.).

Pédiatrie-Puériculture :
MM. Joseph (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Mande (R.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rossier (A.); Vialatte (J.).

Pharmacologie :
MM. Boissier (J.); Lechat (P.).

Physiologie :
MM. Barres (G.); Dejours (P.); Durand (J.); Girard, *m. conf.*; Hugelin (A.); Scherrer (J.).

Physique médicale :
MM. Chanteur (J.); Gougerot (L.), *m. conf., pr. s. ch.*; Gremy (F.), *m. conf.*; Milhaud (G.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-Cl.); Tubiana (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie :
MM. KREIS (B.); MEYER (A.); RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.); FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.), *m. conf. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.); MARCHE (J.).

Urologie :
MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :
MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.), *pr. s. ch.*; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*
Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538112_0064

A MON PERE ET A MA MERE

Bien faible témoignage de ma profonde tendresse et de ma gratitude pour l'amour infini dont ils n'ont jamais cessé de m'entourer.

A MON MARI

Au nom de ce qui n'a cessé de nous unir, depuis l'époque déjà bien lointaine où lui-même préparait sa thèse.

A MA PETITE MONIQUE

In memoriam.

A MON FILS MICHEL

Avec mon infinie tendresse.

A MON FRERE

En témoignage de ma très profonde et constante affection.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur FUNCK-BRENTANO

Professeur de Clinique Gynécologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien de l'Hôpital Broca
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD JAMAIN

Professeur au Collège de Médecine

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Chef de Service de la Maternité de l'Hôpital Tenon à Paris

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse et profonde reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a dispensé et la bienveillante sympathie qu'il n'a cessé de nous témoigner.

A Monsieur le Docteur Albert LETESSIER

Gynécologue-Accoucheur

Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

En hommage de notre admiration pour son brillant enseignement.

A Mademoiselle le Docteur Suzanne PLOUIN

Licenciée ès Lettres et Philosophie
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Attachée de consultation de l'Hôpital Tenon

Qui a guidé nos débuts dans la spécialité, sans jamais nous ménager sa sympathie et ses conseils.

En témoignage de profonde gratitude.

A MES COMPAGNONS D'ETUDE

INTRODUCTION

En Gynécologie, de nombreux troubles fonctionnels sont justiciables de la thérapeutique progestéronique.

Depuis quelques années, l'emploi de la progestérone est concurrencé par la découverte de nouveaux stéroïdes à activité progestative, dérivés de la testostérone, les norstéroïdes progestatifs.

Contrairement à la progestérone, ils sont actifs *per os*, ce qui les rend particulièrement maniables.

Parmi eux, le noréthynodrel, dénué de propriétés androgènes, se distingue par sa puissante action progestative associée à une légère œstrogénicité inhérente à sa molécule, qui tend à le superposer aux sécrétions physiologiques du corps jaune.

A ces caractéristiques, s'ajoute une nette action antigonadotrope.

Le Noréthynodrel a fait l'objet d'une très large expérimentation à l'étranger, en particulier aux U.S.A. En France, quelques auteurs : VILLEDIEU et MATTHIEU à Lyon, Mme I. BERNARD et coll. à Bordeaux, NETTER à Paris ont publié les résultats obtenus avec ce norstéroïde progestatif.

Dans le Service de notre Maître le Docteur B. JAMAIN, Gynécologue-Accoucheur de l'Hôpital Tenon, nous avons pu suivre un certain nombre de malades, traitées par le Noréthynodrel [1] parmi lesquelles nous avons retenu une trentaine d'observations, que nous rapportons ici.

Commercialisé [2] depuis très peu de temps, le Noréthynodrel est peu connu en France. C'est pourquoi il n'est peut-être pas tout à fait inutile de rapporter l'essentiel des travaux effectués au sujet du Noréthynodrel, et les résultats obtenus en thérapeutique gynécologique.

---

(1) Gracieusement fourni par les Laboratoires BYLA, pour expérimentation.
(2) Sous le nom d'ENIDREL.

Dans un premier chapitre, nous rappellerons comment et pourquoi les gynécologues sont passés de l'emploi de la progestérone naturelle à celui de la progestérone retard, puis enfin à l'utilisation thérapeutique des norstéroïdes progestatifs.

Après une courte étude chimique relative au Noréthynodrel, nous résumerons les travaux concernant l'expérimentation animale et humaine; mettant en évidence l'action du Noréthynodrel sur l'endomètre, sur la menstruation, sur l'ovulation, sur la courbe thermique et les excrétions hormonales.

De ces multiples actions découlent les applications cliniques, que nous étudierons une à une, en rapportant les résultats obtenus par les différents auteurs et en y ajoutant la modeste contribution de nos observations.

CHAPITRE I

DE LA PROGESTERONE AUX NORSTEROIDES PROGESTATIFS

Depuis 1929, date à laquelle Doisy et Butenandt isolèrent et cristallisèrent l'œstrone (ou folliculine), toute la gamme des hormones sexuelles : œstrogènes, androgènes, puis progestérone ont été essayés dans le traitement d'un certain nombre de troubles fonctionnels gynécologiques.

I. - LA PROGESTERONE

La progestérone, secrétée normalement par le corps jaune dans la phase post-ovulatoire du cycle menstruel, fut synthétisée partiellement en 1934 par Butenandt, à partir des acides biliaires et du stigmastérol de soja et utilisée en thérapeutique gynécologique depuis cette date.

Déjà à cette époque les expériences de Bouin et Ancel (1907), d'Allen et Corner (1929) avaient mis en évidence sur l'animal :

1° La nécessité de préparer la muqueuse utérine de l'animal castré par des injections de folliculine à doses précises.

2° L'obligation de fractionner les doses de progestérone en injections rapprochées et régulièrement espacées car la durée d'action de l'hormone pure est courte et ne dure que vingt-quatre à quarante-huit heures.

Mais, la méconnaissance des quantités nécessaires à reproduire les actions physiologiques du corps jaune, à savoir la préparation de l'endomètre à la nidation de l'œuf et le maintien de la gestation, entraîna pendant longtemps un emploi de la progestérone à des doses très insuffisantes (5 à 10 mg).

D'autre part, l'obligation de pratiquer des injections intramusculaires de progestérone en solution huileuse, répétées à intervalles réguliers et rapprochés, en rendaient l'emploi pénible et douloureux.

Si bien que la progestérone fut quelque peu reléguée, au profit des œstrogènes et des androgènes, pendant plusieurs années.

Cependant, l'importance particulière que la progestérone occupe dans le cycle menstruel et dans le développement normal de la grossesse a été amplement prouvé par les travaux récents comme l'a exposé dernièrement Vokaer.

On a pu déterminer depuis peu que le corps jaune produit environ 200 mg de progestérone au cours de la phase lutéale du cycle menstruel normal.

Cette hormone provoque la transformation secrétoire de la muqueuse utérine en permettant la nidation de l'œuf fécondé.

Les modifications de l'endomètre, dues à l'action de la progestérone, constituent la phase la plus importante du cycle menstruel. Si la fécondation ne se produit pas, le corps jaune involue, sa production de progestérone et de folliculine diminue et vers la fin du cycle, les chutes des taux hormonaux sanguins induisent l'hémorragie menstruelle.

Si par contre la fécondation a lieu, la progestérone devient l'hormone de protection de la grossesse, car sous son influence, la mobilité de l'utérus diminue, le myomètre devient réfractaire au stimulus de la distension et à l'action ocytocique de l'hormone post-hypophysaire.

Sans la progestérone, la grossesse ne serait pas tolérée.

La sécrétion de progestérone augmente régulièrement au cours de la gestation, produite d'abord par le corps jaune, relayé après le troisième mois par le placenta, qui peut fournir de 100 à 300 mg de progestérone par jour.

En fait, on a longtemps ignoré quelles quantités de progestérone étaient sécrétées par le corps jaune menstruel ou pendant la grossesse. Les échecs thérapeutiques de naguère, tant dans les insuffisances lutéales, au cours du cycle menstruel, que dans les insuffisances placentaires provoquant des avortements, étaient liées à la prescription de doses beaucoup trop faibles.

C'est ainsi que, le premier, en 1938, Kaufmann produisit des menstruations folliculo-lutéiniques artificielles chez la femme ovariectomisée avec 30 mg d'œstradiol en seize jours, puis 60 mg de progestérone en six jours.

Moricard (1936,) Portes et Varangot (1941) ont utilisé dans la deuxième moitié du cycle, folliculine et progestérone, cette dernière aux doses de 20 à 90 mg, qui provoquent un état folliculo-lutéinique précoce (glycogène massif réuni en amas à la base de chaque cellule; tubes arrondis et de petit diamètre); mais sont bien trop faibles pour produire le stade sécrétoire typique prémenstruel (glycogène apical, noyau basal, glandes sinueuses, épines conjonctives, artérioles spiralées).

Les travaux ultérieurs ont montré que pour arriver à ce stade, des doses nettement supérieures sont nécessaires : 200 à 400 mg (Moricard); 500 mg (Boschann); 600 mg même (Davis & Wied).

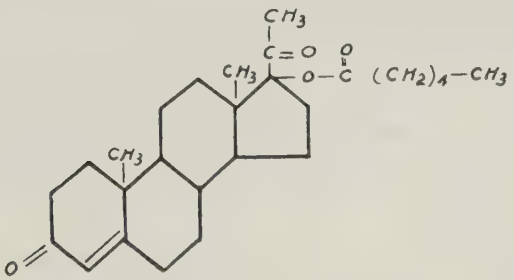
II. - PROGESTERONE RETARD

L'utilisation de la progestérone-retard, obtenue par Junkmann (1954), par estérification, est plus facilement compatible avec la prescription de doses importantes.

Le caproate d'oxyprogestérone, obtenu par estérification de l'hydroxyprogestérone, représente, par rapport à la progestérone, un net progrès.

Meilleure solubilité, durée d'action s'étalant sur huit jours, permettent d'administrer, en un nombre restreint d'injections, 300 à 500 mg d'hormone, réalisant un effet progestatif permanent.

Nous devons à Boschann (1954), Davis et Wied (1955), Cohen, Gold, Franck et Dressner (1956) de nombreux travaux et une large expérimentation relatifs à cette progestérone-retard.



Caproate de 17 α hydroxyprogestérone = Caproate d'oxyprogestérone [1]

(1) Progestérone-retard Pharlon.

Mais la progestérone-retard, elle aussi, n'est active que par voie parentérale.

La pregneninolone, ou éthistérone, dérivée de la testostérone et connue depuis 1937, est active *per os,* mais son action progestative est dix à vingt fois plus faible que celle de la progestérone.

III. - LES NORSTEROIDES PROGESTATIFS

La synthèse de nouvelles substances, appartenant au groupe des Norstéroïdes à action progestative, a marqué un sérieux pas en avant dans la thérapeutique gynécologique : elle a permis l'administration orale de composés à action gestagène puissante.

Première de la série, la 19-Nor-Progestérone apparaît cinq fois plus active que la progestérone si l'on en juge d'après le test de Clauberg [1] et seize fois plus active pour empêcher l'hémorragie de privation chez le singe.

Que faut-il entendre par Nor-stéroïdes ?

Ce sont des composés synthétiques, dérivés de la testostérone et de l'éthistérone, qui possèdent, à un degré souvent très accru, les propriétés de la progestérone.

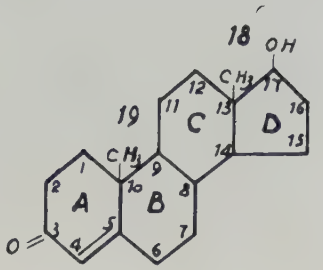
Leur originalité, par rapport à la testostérone réside en l'absence du groupe CH3 entre les cycles carboniques A et B. Comme ce groupe méthyl contient l'atome C^{19} de la testostérone, ces nouveaux stéroïdes sont appelés dérivés de la 19-Nortestostérone (Nor = pas de radical).

La perte de ce groupe méthyl confère à ces substances nouvelles des effets spécifiques puissants, et les éloigne totalement des propriétés de l'hormone mâle, dont elles dérivent.

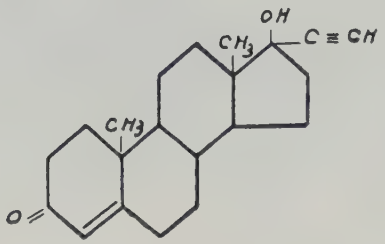
Les 19 Nor-stéroïdes sont aussi étroitement apparentés aux œstrogènes; en effet l'œstrone et l'œstradiol sont également dépourvues de groupement méthyl entre les cycles A et B, et les norstéroïdes sont également appelés œstrénolones (le suffixe one indique qu'ils possèdent une double liaison; ils ont une fonction alcool et une fonction cétone).

Occupant donc une place intermédiaire entre les androgènes et les œstrogènes, toute une série de ces dérivés ont été expérimentés sur l'animal. Quatre d'entre eux surtout se sont distingués

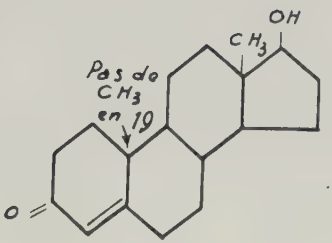
(1) Formation de la dentelle endométriale chez la lapine impubère préalablement folliculinisée.



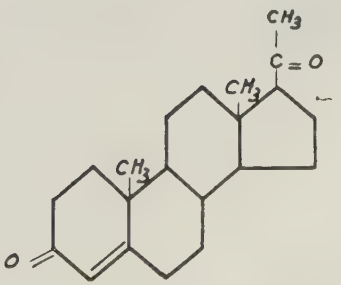
TESTOSTERONE



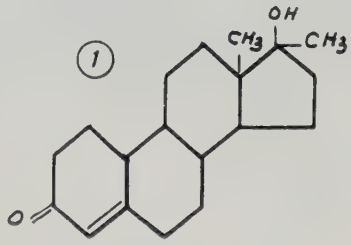
ETHISTERONE
(*Prégnéninolone*)



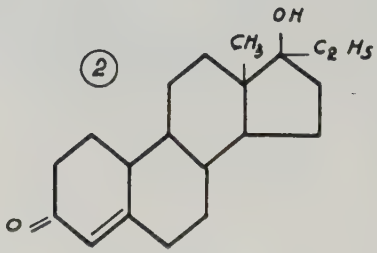
NORTESTOSTERONE



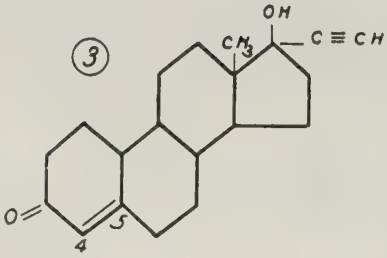
PROGESTERONE



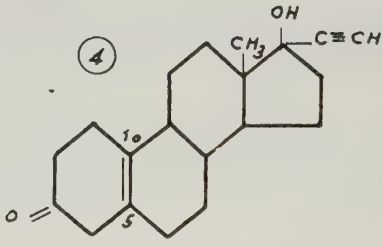
17 α méthyl 19 nortestostérone
ou méthyl-oestrénolone (1)



17 α éthyl 19 nortestostérone
ou noréthandronolone (2)



17 α éthinyl 19 nortestostérone
ou noréthistérone (3)



17 α éthinyl 5-10 oestrénolone
ou noréthynodrel (4)

(1) ORGASTERON.
(2) NILEVAR.
(3) NORLUTEN.
(4) ENIDREL.

par leur remarquable pouvoir gestagène : ce sont les nouveaux *Norstéroïdes progestatifs,* qui se caractérisent par :

— une très grande activité progestative, *per os;*

— pratiquement pas d'action androgénique, sauf, pour certains d'entre eux, la possibilité de masculiniser le fœtus;

— des propriétés anabolisantes plus ou moins marquées.

Parmi ces quatre nouvelles substances synthétiques :

a) Deux dérivent de la *Testostérone :*

— La 17 α méthyl - 19 - nortestostérone ou méthyl-œstrénolone [1];

— La 17 α éthyl - 19 - nortestostérone ou noréthandronolone [2].

b) Les deux autres dérivent de la *Noréthistérone :*

— La Noréthistérone elle-même [3] ou 17 α éthinyl - 19 - nortestostérone;

— La 17 α éthinyl 5-10 œstrène 17 β ol ou 17 α éthinyl 5-10 œstrénolone ou NORéthynodrel [4].

La seule différence entre ces deux derniers produits réside dans le glissement de la double liaison qui passe de 4-5 à 5-10.

Mais la transposition de cette double liaison rapproche ce dernier composé, le Noréthynodrel, des œstrogènes, en lui conférant un pouvoir œstro-progestatif original; c'est ce norstéroïde qu'il nous a été donné d'expérimenter sur quelques malades, et qui fera l'objet de cette étude.

---

(1) ORGASTERON.
(2) NILEVAR.
(3) NORLUTEN.
(4) ENIDREL.

CHAPITRE II

LE NORETHYNODREL

Comme nous venons de le voir, le Noréthynodrel est, parmi les quatre norstéroïdes énumérés ci-dessus, le seul à posséder une double liaison en 5-10 - qui l'apparente à la folliculine.

Cette particularité suffit à différencier nettement le Noréthynodrel des trois autres composés de la même série.

Très voisin du point de vue pharmacodynamique du 17 α éthinyl 19 nortestostérone, il apparaît cependant que *la modification de position de la double liaison suffise à retirer au nouveau dérivé tout caractère androgénique et lui confère un léger pouvoir œstrogène.*

L'originalité de ce nouveau corps réside donc dans le fait que, doué *par voie buccale* d'une forte *activité progestative,* il s'y ajoute une *légère œstrogénicité* inhérente à la molécule : à lui seul ce produit tend à se superposer, non pas à la progestérone seule, mais aux sécrétions physiologiques du corps jaune.

A cette action s'ajoute en outre une action fortement antigonadotrope démontrée chez l'animal et signalée chez l'homme.

Lors des premiers essais cliniques, le Noréthynodrel contenait un œstrogène (le 3 méthyl éther d'éthinyl œstradiol), dû à un défaut de purification. Purifié au point de contenir moins de 0,5 % d'œstrogène, des hémorragies utérines sous traitement apparaissaient. On utilise actuellement le Noréthynodrel, volontairement contaminé par 1,5 % de 3 méthyl éther d'éthynil-œstradiol, soit 75 γ d'œstrogène dans 10 mg d'Enidrel.

Le choix de l'œstrogène ajouté au Noréthynodrel ainsi que la détermination de sa dose, ne résultent pas tant d'expériences de laboratoire que des essais cliniques comparatifs effectués par Pincus et collaborateurs et des résultats obtenus.

En effet ces auteurs ont constaté que l'adjonction de 1,5 % de 3 méthyl éther d'éthinyl-œstradiol au Noréthynodrel renforçait l'action œstro-progestative du produit, conduisait avec une constance remarquable à une hémorragie de privation à l'arrêt du traitement et diminuait au maximum, pendant celui-ci, l'incidence de saignements intempestifs. Par contre sous l'action des œstrogènes, le traitement provoque, un peu plus souvent, des incidents, tels que nausées, tension mammaire, comparables aux signes subjectifs survenant en début de grossesse.

On pourrait penser que l'effet de cet œstrogène (deux fois moins actif que l'éthinyl-œstradiol) confère au Noréthynodrel une activité œstrogénique beaucoup plus marquée et excessive.

En réalité, les expériences faites prouvent que l'activité du 3 méthyl éther d'éthinyl-œstradiol ne s'ajoute pas mathématiquement à l'action œstrogénique propre du Noréthynodrel. Peut-être freinés par un certain antagonisme œstro-progestatif, les 75 γ de 3 méthyl éther d'éthinyl-œstradiol inclus dans 10 mg de Noréthynodrel, ont une activité œstrogène nettement inférieure à celle de 75 γ de 3 méthyl éther d'éthinyl-œstradiol administrés seuls.

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION

I. - TOXICITE

Les tests de toxicité sub-aiguë étudiés sur un groupe de rats (10 mg par kg pendant quatorze jours) et de toxicité chronique étudiés sur des groupes de rats et chiens (de 0,1 mg par kg à 2 mg par kg, pendant trois mois) ne révèlent aucun effet toxique à l'autopsie de ces animaux.

On note seulement une inhibition des gonades et une diminution de poids des hypophyses, liées aux propriétés endocriniennes du produit.

Pas d'anomalies de la formule sanguine, aucun trouble du métabolisme électrolytique, pas d'action nocive sur le foie ni sur le rein.

II. - EXPERIMENTATION ANIMALE

Le Noréthynodrel a fait l'objet de nombreuses études expérimentales sur l'animal.

Les différentes activités du produit ont été envisagées, en particulier :

a) son action progestative;
b) son action œstrogénique;
c) son action antigonadotrope;
d) son action sur la fertilité.

a) **Action progestative** (SAUNDERS et DRILL).

Variable selon le mode d'administration du produit, la réponse au test de CLAUBERG (formation de la dentelle utérine chez la lapine impubère, préparée par les œstrogènes) est très supérieure quand le Noréthynodrel est administré par voie orale. Le degré de la

réponse semble répondre à la dose administrée. Le test est très positif avec 1 mg par jour *per os*, pendant cinq jours, il est négatif par voie sous-cutanée avec cette dose.

b) **Action œstrogénique.**

Elle a été étudiée surtout par SAUNDERS et DRILL ainsi que par PINCUS et coll.

1° Mesurée par le test de croissance de l'utérus chez la souris impubère, *l'activité utérotrophique* du Noréthynodrel est :

— 300 à 400 fois plus grande que celle de la progestérone;

— mais 40 à 80 fois plus faible que celle de l'œstrone.

2° Mesurée par le test de cornification du vagin chez la rate castrée, le Noréthynodrel ne possède que *3 à 5 % de l'activité de l'œstrone.*

ALLEN a démontré en 1932 que, bien que la préparation par les œstrogènes soit nécessaire pour obtenir la réponse progestative, l'administration simultanée des deux hormones réduit l'action de la progestérone.

EDGREN, en 1957, a démontré que, *per os*, le Noréthynodrel avait une action trois fois moins œstrogénique que par voie sous-cutanée.

Ces deux notions permettent de comprendre pourquoi le Noréthynodrel a une action progestative différente (dans le test de CLAUBERG) selon la voie d'administration.

Par voie sous-cutanée, l'œstrogénicité du Noréthynodrel, plus marquée que *per os*, empêche le plein développement de la réponse progestative.

c) **Action antigonadotrope.**

L'action antigonadotrope du Noréthynodrel a été étudiée à l'aide de plusieurs techniques biologiques et par plusieurs groupes d'auteurs.

EPSTEIN, KUPPERMAN, CUTLER, avant d'effectuer des essais cliniques, ont expérimité le Noréthynodrel par la *méthode des rats parabiontes* que nous rappellerons brièvement.

Des rats impubères de 70 g sont couplés, le mâle castré est mis en parabiose avec une partenaire femelle. Ce test permet d'évaluer simultanément et de différencier les activités :

— antigonadotropes;

— androgéniques;

— et anabolisantes.

d'un produit à tester.

Normalement, le rat mâle castré ne doit présenter aucune augmentation de volume des glandes sexuelles annexes (prostate et vésicules séminales) ni aucune augmentation de poids du muscle releveur anal.

A l'inverse, étant donné l'hypersécrétion du parabionte mâle castré, la femelle doit subir une maturation sexuelle précoce : hypertrophie ovarienne, ouverture du vagin, grâce à la circulation croisée entre les deux animaux.

Toute substance capable de fréner l'hypersécrétion gonadotrophique du mâle se manifestera par l'absence d'hypertrophie ovarienne chez la femelle.

Si une telle substance inhibe la sécrétion hypophysaire à cause de ses effets androgéniques, ce fait se traduira par une augmentation de poids de la prostate et des vésicules séminales.

L'effet anabolique de la substance sera apprécié par le test du releveur anal dont le poids augmente chez le mâle castré si le produit est anabolisant.

Et l'on sait que les deux effets : androgénique et anabolisant, peuvent parfaitement se trouver dissociés.

Par cette méthode, *le Noréthynodrel inhibe totalement les effets gonadotropes* (*F.S.H.*) que l'hypersécrétion hypophysaire du mâle castré doit produire sur la femelle parabionte.

Par cette méthode, les auteurs constatent, en outre, l'absence totale d'action androgénique et anabolisante.

On pourrait se demander si l'action antigonadotrope du Noréthynodrel n'est pas due à la contamination du produit par les œstrogènes.

Mais cette action a été retrouvée, par les mêmes auteurs et les mêmes méthodes, avec du Noréthynodrel totalement purifié (contenant moins de 0,1 % de 3 méthyl éther éthinyl-œstradiol).

Saunders et Drill ont montré l'action inhibitrice intense du Noréthynodrel sur les sécrétions gonadotropes endogènes, par la réduction du poids des gonades chez le rat.

Mais aussi bien chez le mâle que chez la femelle, toutes les glandes sexuelles reprennent un aspect et un poids normaux un mois après l'arrêt du traitement.

L'action antigonadotrope du Noréthynodrel, contraste avec le manque d'activité antigonadotrope de fortes doses de progestérone ou de caproate d'hydroxyprogestérone, étudiée par les mêmes auteurs.

d) **Action sur la fertilité** (SAUNDERS et DRILL; PINCUS et Coll.).

L'administration continue de Noréthynodrel a des animaux, conduit à une stérilité *temporaire.*

Plusieurs mécanismes ont été invoqués :

1) *Bloquage de l'ovulation :*

Ce norstéroïde se montre un inhibiteur puissant de l'ovulation, aussi bien chez la lapine, animal à ovulation provoquée, que chez la rate, animal à ovulation cyclique, spontanée.

0,1 mg sous-cutané, chez la lapine, vingt-quatre heures avant le coït, inhibe l'ovulation (PINCUS, 1956).

2) *Absence de fécondation :*

Chez certains animaux on constate que l'ovulation a lieu, mais que l'ovule n'est pas fécondé.

3) *Absence de nidation :*

Chez la lapine recevant 2 mg par jour de Noréthynodrel et dont l'ovulation a été provoquée par une injection d'extrait gonadotrope, le Noréthynodrel empêche l'implantation du blastocyte (DUTT et CASSIDA, 1948).

L'action du Noréthynodrel sur la fertilité a fait l'objet d'une étude très détaillée (SAUNDERS et DRILL).

Si on injecte ce produit à la dose de 0,5 mg/kg, par voie sous-cutanée, pendant trente-cinq jours, à des rates, on constate que : malgré de nombreuses copulations, *aucun coït n'est fécondant.*

Vingt-sept à quarante jours après arrêt du traitement, chacune des rates devient gravide, prouvant ainsi que *la stérilité n'est que temporaire.*

*
* *

En dehors de ses effets sur la sphère génitale le Noréthynodrel a été étudié au point de vue pharmacodynamique :

Il est dénué de tout effet « cortisone like » ; il ne modifie pas la tension artérielle, il n'a pas d'action sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes.

III. - EXPERIMENTATION CLINIQUE CHEZ LA FEMME

a) Action sur l'endomètre.

Variable suivant la période du cycle à laquelle le Noréthynodrel est administré, elle se caractérise par : une transformation rapide de l'endomètre, de type sécrétoire, puis une transformation prédéciduale des cellules du stroma.

D'une façon générale, des biopsies effectuées après administration de norstéroïdes progestatifs représentent une source d'erreur pour les anatomo-pathologistes non avertis de tels traitements et appelés à lire ces biopsies.

La plus vaste expérience clinique et le nombre le plus important de biopsies sous traitement semblent revenir à Pincus, Rock et Garcia.

Il résulte de leurs études que, administré *per os :*

1) *Au cours du cycle ovulatoire* donné du cinquième au vingt-cinquième jour le Noréthynodrel entraîne : une stimulation brève, précoce et maximale *sur les glandes endométriales,* de type sécrétoire, qui régresse ultérieurement.

En effet, quelques jours après le début du traitement, les glandes endométriales ressemblent déjà à celles du dix-neuvième jour d'un cycle normal, lorsque la décharge du matériel vacuolaire commence, mais qu'elles sont encore droites ou faiblement dentelées.

Si on poursuit le traitement, loin de parvenir au stade classique du vingt-cinquième jour (glycogène apical, noyau basal, glandes sinueuses, épines conjonctives) les glandes régressent pour reprendre peu à peu l'aspect qu'elles ont au cinquième jour d'un cycle normal.

Quant *au stroma,* il réagit de façon toute différente. Dès les premiers jours du traitement apparaît l'œdème généralisé de la couche fonctionnelle de l'endomètre que l'on ne voit normalement qu'au dix-neuvième jour du cycle.

Après sept jours de traitement les cellules du stroma s'élargissent, prenant l'aspect *prédécidual.* La réaction pseudo-déciduale va en s'accentuant, si bien que, dix-sept jours après le début de l'ingestion du Noréthynodrel, l'aspect du stroma est celui du début d'une gestation. Cet aspect dure aussi longtemps que le traitement est poursuivi.

2) *En période post-ovulatoire :*

Lorsque le Noréthynodrel n'est administré qu'à partir du quinzième jour du cycle, l'endomètre prend un aspect sécrétoire tout à fait typique.

3) *Au cours des cycles anovulatoires :*

Le Noréthynodrel peut entraîner des modifications de l'endomètre du type sécrétoire, sans que l'administration préalable d'œstrogènes soit toujours nécessaire.

b) **Action sur la menstruation.**

L'administration continue d'Enidrel au-delà de la date des règles, permet le maintien indéfini de l'endomètre, qui subit une réaction pseudo-déciduale; il en résulte une absence de règles, la menstruation n'étant rétablie qu'après l'arrêt du traitement.

Cette *menstruation différée* est considérée par GREENBLATT comme l'un des meilleurs tests d'activité progestative.

Elle est obtenue dans 97 % des cas avec 10 mg par jour.

Le flux menstruel différé sous traitement, apparaît de façon habituelle trois à cinq jours après l'arrêt du traitement.

Quelle que soit la période d'administration, l'arrêt brusque d'une cure de Noréthynodrel (d'au moins cinq jours) entraîne avec une remarquable constance une *hémorragie privative,* analogue à la menstruation normale.

c) **Action sur la courbe thermique.**

L'administration de Noréthynodrel provoque une augmentation de la température basale, comme durant la phase lutéale d'un cycle normal, et comme après une injection de progestérone.

ROCK, GARCIA et PINCUS ont contrôlé la constance de ce décalage thermique chez de nombreuses femmes aménorrhéiques ou présentant des cycles anovulatoires.

L'élévation thermique persiste pendant toute la durée de la thérapeutique orale.

d) **Action sur les frottis vaginaux** (ROCK).

La cytologie vaginale cyclique est profondément modifiée par ce stéroïde. L'étude des frottis vaginaux ne peut plus être utilisée comme élément diagnostique d'ovulation. La plupart du temps, les frottis sont « équivoques » et ne peuvent servir.

e) **Action sur les excrétions hormonales.**

1) *Pregnandiol urinaire :*

Les Noréthynodrel n'est pas éliminé dans les urines sous forme de pregnandiol. Seule la progestérone endogène du corps jaune est éliminée sous cette forme.

Après traitement par le Noréthynodrel, le taux du pregnandiol est extrêmement réduit. Cette réduction est moindre si la médication n'est mise en œuvre qu'après l'ovulation et la formation du corps jaune (Saunders et Drill, Pincus, Rock et Garcia).

2) *Gonadotrophies urinaires :*

Nous avons vu précédemment que de nombreux travaux, en particulier ceux de Epstein, Kupperman, Kutler avaient prouvé, sur l'animal, l'action antigonadotrope du Noréthynodrel.

Ces mêmes auteurs ont étudié sur l'homme la réduction du taux de F.S.H. par le Noréthynodrel.

Quatre malades (deux hommes présentant, l'un un hypogonadisme, l'autre un syndrome de Klinefelter et deux femmes ménopausées) avec une excrétion de F.S.H. très augmentée, sont traités par le Noréthynodrel à raison de 10 à 30 mg par jour, pendant quatre à cinq semaines.

Chez trois de ces malades on observe une réduction importante du taux de F.S.H. qui passe, en moyenne, de 105 unités souris à 6 unités souris; chez la quatrième malade (une femme ménopausée), le taux de F.S.H. reste inchangé.

Nous avons pu mettre en évidence (*obs. n*^{os} *25 et 26*) la baisse du taux de F.S.H. sous traitement, chez deux de nos malades.

f) **Action sur l'ovulation.**

Lorsque le Noréthynodrel est donné du cinquième au vingt-cinquième jour du cycle, on assiste, aussi longtemps que dure le traitement, à un bloquage de l'ovulation; cependant, non seulement ce bloquage est temporaire, mais la période qui suit l'arrêt du traitement est particulièrement favorable à la reproduction, permettant la guérison de stérilités fonctionnelles.

Nous devons à Pincus, Rock et Garcia la très vaste expérience humaine, entreprise sur des groupes de femmes portoricaines, qui a montré la constance du bloquage de l'ovulation :

— au cours de 1.279 cycles féminins pendant lesquels la prise du médicament fut parfaitement régulière (deux comprimés

par jour, soit 10 mg, du cinquième au vingt-cinquième jour) aucune grossesse ne fut observée pendant le traitement;

— au cours de 282 cycles, où les femmes oublièrent un à cinq comprimés au cours du cycle, on a noté deux grossesses;

— au cours de 151 cycles où six comprimés et plus furent oubliés : trois grossesses furent observées.

Soit respectivement 9,2 % et 25,8 % d'incidence de grossesse dans ces deux derniers groupes, tandis que chez les portoricaines n'utilisant pas ces produits, cette incidence est de 65 à 70 % (mesurée en « année femme »).

Après ce traitement, les tests d'ovulation réapparaissent comme avant traitement (Rock, Pincus, Tyler).

Ce retour à la normale a été observé après traitement pendant douze cycles consécutifs.

L'ovulation peut être retardée de sept à dix jours au cours du premier cycle qui suit l'arrêt thérapeutique.

Il apparaît en outre que le bloquage temporaire de l'ovulation sous traitement provoque un phénomène de « rebound ». Chez des femmes suivies pour cycles anovulatoires on voit apparaître, après traitement par le Noréthynodrel, des ovulations normales. Plusieurs auteurs ont constaté que le nombre moyen de grossesses, après traitement prolongé par ce norstéroïde, est supérieur au nombre de grossesses observées avant le traitement.

La période qui suit le traitement est particulièrement favorable à la reproduction et doit être utilisée dans le traitement de stérilités fonctionnelles, soit que le Noréthynodrel agisse de façon directe sur les troubles de l'endomètre, ou de façon indirecte par « relance hypophysaire » (Rock, Pincus, Garcia; R. Maxwell, Tyler et Olson).

Par quel mécanisme se fait le bloquage de l'ovulation ?

Il semble que l'activité d'un produit, pour inhiber l'ovulation ne soit pas due autant à l'inhibition totale des gonadotrophines, qu'à une rupture de l'équilibre entre LH et FSH. Il suffirait que le rapport FSF/LH soit perturbé, pour que la maturation folliculaire et la rupture folliculaire ne puissent plus se produire normalement.

Ceci expliquerait pourquoi des produits inhibant les gonadotrophines, comme la progestérone, peuvent cependant supprimer l'ovulation (W. Nelson et J. Patanelli, juillet 1960).

CHAPITRE IV

APPLICATIONS CLINIQUES ET RESULTATS

Les applications cliniques du Noréthynodrel en gynécologie, découlent des propriétés pharmacodynamiques du produit, de ses actions œstro-progestative et antigonadotrope.

Le Noréthynodrel est le médicament de l'insuffisance lutéale, sous toutes ses formes.

A la lumière des nombreuses références étrangères, des quelques articles publiés en France et de nos observations, il ressort que le Noréthynodrel mérite une place de choix dans le traitement d'un certain nombre de troubles fonctionnels gynécologiques, parmi lesquels nous envisagerons :

— les ménométrorragies fonctionnelles;
— la dysménorrhée;
— les aménorrhées et spanioménorrhées;
— le syndrome prémenstruel;
— certaines stérilités;
— les troubles vaso-moteurs de la ménopause et de la castration.

Par ailleurs :

— *l'endométriose,* dont on sait combien le traitement est difficile et décevant, semble pouvoir être améliorée, sinon guérie, par un traitement prolongé par le Noréthynodrel.

L'absence d'action androgénique de ce produit, confirmée par tous les auteurs, a pu inciter certains gynécologues à utiliser le Noréthynodrel dans le traitement d'avortements endocriniens. Nous verrons ce que l'on peut penser de ce problème, dans l'état actuel de nos connaissances.

Nous noterons enfin quels incidents et quelles intolérances peut provoquer le traitement et quelles contre-indications peuvent se poser.

Nous apportons trente-deux observations, mais un certain nombre de malades présentent des troubles associés et seront donc cités à plusieurs reprises.

Toutes les fois que l'éventualité d'une lésion organique pouvant relever d'une thérapeutique chirurgicale s'avérait plausible, les examens complémentaires ont été effectués (frottis, colposcopie, biopsie d'endomètre ou curetage biopsique, hystéro-salpingographie; parfois coelioscopie).

I. - MENOMETRORRAGIES - HYPERMENORRHEE

La réaction de l'endomètre qui, sous l'effet du Noréthynodrel se développe rapidement, se maintient et va jusqu'à subir une transformation pseudo-déciduale, est sans doute à l'origine du succès de ce stéroïde dans le traitement des ménométrorragies fonctionnelles (Pincus, Rock et Garcia).

En cas de métrorragies, même profuses et sévères, le saignement diminue en quelques heures et disparaît en vingt-quatre à quarante-huit heures, avec une posologie de 20 mg par jour (quatre comprimés) parfois avec 30 mg par jour, jamais plus (Southam).

Le traitement doit être poursuivi au moins quatre jours après l'arrêt de l'hémorragie, avec une posologie moindre : 10 mg par jour en général.

On ne doit pas oublier que *deux à cinq jours après l'arrêt du traitement, il se produit une hémorragie de privation.*

Si le cycle est connu, il y a donc intérêt à poursuivre le traitement, à raison de 10 mg par jour, jusqu'au vingt-cinquième jour du cycle. On répètera le traitement, du cinquième au vingt-cinquième jour, ou du quinzième au vingt-cinquième jour, pendant les deux ou trois cycles suivants, selon que le bloquage de l'ovulation est souhaitable ou pas.

On sait la difficulté du traitement des *ménométrorragies pubertaires,* avec, le plus souvent, des cycles anovulatoires.

Le traitement par le Noréthynodrel, à raison de 10 mg par jour du cinquième au vingt-cinquième jour poursuivi pendant quelques cycles, arrête les métrorragies et les ménorragies, régularise les cycles, diminue l'abondance des règles et provoque fréquemment, après la fin du traitement, des cycles ovulatoires, d'une façon souvent définitive (Southam).

La très nette diminution de l'abondance des règles est pratiquement toujours notée, à la suite d'un traitement par le Noréthyno-

drel; les *hyperménorrhées* sont donc justiciables d'une telle thérapeutique.

De même, les *polyménorrhées* seront combattues en prescrivant le Noréthynodrel du quinzième au vingt-cinquième jour : pour pallier à l'insuffisance du corps jaune, ou du cinquième au vingt-cinquième jour, en cas de cycles anovulatoires.

Nous avons vu que la fréquence des « saignements sous traitement », qui représentent l'inconvénient majeur de tous les traitements par les progestatifs, a été diminuée au maximum par l'adjonction au Noréthynodrel d'un œstrogène.

Il faut donc prévenir les malades que, *en cas de saignements intempestifs, elles doivent, non pas interrompre le traitement* comme elles ont tendance à le faire, mais au *contraire augmenter la dose pendant trois ou quatre jours.*

Devant une métrorragie, le problème essentiel reste un problème de diagnostic.

« Contrairement à l'opinion courante, le Noréthynodrel peut même contrôler des hémorragies ayant une cause organique » (Southam).

Une réponse favorable à la thérapeutique hormonale ne doit en aucune façon faire négliger la recherche d'un diagnostic précis, par l'examen clinique et les investigations complémentaires.

Parmi nos trente-deux observations, vingt malades présentaient des métrorragies, des ménorragies ou une hyperménorrhée, souvent associées entre elles ou à d'autres troubles gynécologiques (*obs. n*^{os} *1 à 12, 14, 15, 16, 21, 23, 24, 28, 31*).

Parmi ces vingt malades :

— 19 succès;

— 1 échec (*obs. n*^{o} *31*).

Dans deux observations (*obs. n*^{os} *11 et 12*) malgré la disparition des métrorragies, les malades ont arrêté le traitement après un mois, en raison des effets secondaires (nausées - vertiges) que celui-ci a entraînés.

Les *observations n*^{os} *1 et 2* concernent des *Métrorragies pubertaires,* traitées pendant trois mois, et relatent l'excellent résultat obtenu, même quatre et six mois après l'arrêt du traitement.

L'hyperplasie de l'endomètre, ou un endomètre polypoïde, sont retrouvés dans les *observations n*^{os} *3, 4, 5, 6, 14.*

Quatre de ces malades avaient subi en vain un curetage et d'autres thérapeutiques.

La disparition des ménorragies et des métrorragies a été rapide, totale et définitive, dès le début du traitement.

Trois de ces malades ont été revues huit, neuf et dix-huit mois après la fin du traitement; l'amélioration persistait. Les trois autres ne sont pas revenues consulter après l'arrêt du traitement.

L'hyperménorrhée a été notée huit fois (*obs. n*^{os} *3, 4, 9, 11, 15, 16, 23, 24*). Dans tous les cas l'abondance des règles a été nettement diminuée par le traitement.

II. - DYSMENORRHEE

Il semble bien établi que les cycles anovulatoires ne sont pas douloureux. C'est pourquoi, devant une dysménorrhée tenace et rebelle aux thérapeutiques plus simples, le bloquage hormonal de l'ovulation est considéré actuellement comme le traitement le plus efficace des dysménorrhées.

Le Noréthynodrel bloque l'ovulation chaque fois qu'il est administré du cinquième au vingt-cinquième jour, à la dose de 10 mg par jour, comme l'ont prouvé les expériences à long terme de Pincus et collaborateurs.

Cette inhibition n'est pas obtenue de façon aussi systématique par l'administration des seuls œstrogènes, qui peuvent, par ailleurs, entraîner, à l'arrêt du traitement, des hémorragies profuses.

De remarquables succès dans le traitement des dysménorrhées ont été constatés par Weinberg, Holstrom et, en France, Villedieu et Matthieu.

Ils prescrivent 10 mg par jour, du cinquième au vingt-cinquième jour, pendant au moins trois cycles.

Weinberg a traité deux cents cas de dysménorrhée primaire. Il a obtenu 78 % de succès, les échecs étant dus à l'intolérance : nausées, vomissements, céphalées, ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Holstrom a également obtenu de bons résultats au cours des dysménorrhées secondaires à une cause pelvienne.

Weinberg, dans l'attente du traitement chirurgical ou étiologique, a traité treize femmes par le Noréthynodrel, avec 38 % de résultats excellents et 15 % de résultats moyens.

Cet auteur conclue qu'une dysménorrhée secondaire sans cause pelvienne évidente qui n'est pas améliorée par le Noréthynodrel, doit faire immédiatement suspecter une endométriose.

Mais nous verrons plus loin que même dans l'endométriose (*obs. n*^{os} *22 et 23*) la dysménorrhée peut être supprimée dès le début du traitement.

Il est certain que, si les dysménorrhées primaires et secondaires peuvent toutes deux bénéficier du traitement par le Noréthynodrel, les résultats lointains, après l'arrêt de la thérapeutique sont infiniment meilleurs pour la dysménorrhée primaire que pour la dysménorrhée secondaire.

En dehors de l'action inhibitrice de l'ovulation, le Noréthynodrel améliore peut-être aussi la dysménorrhée par une action directe du produit facilitant le décapage de l'endomètre ou modifiant par son action trophique sur l'utérus, certains phénomènes vasomoteurs en cause.

Nous avons huit observations de dysménorrhée (*obs. n*^{os} *4, 13, 14, 15, 16, 22, 23, 24*). Parmi ces malades :

— 7 succès immédiats;

— 1 échec (*obs. n*° *24*).

Dans trois cas, il s'agissait de *dysménorrhée primaire* (*obs. n*^{os} *4, 15* et *16*).

L'*observation n*° *4* nous semble démonstrative. Cette malade de trente-cinq ans, présentait des métrorragies depuis quinze ans, et une dysménorrhée sévère. Elle avait subi en vain de nombreux traitements (hormone mâle, castration radiothérapique, deux curetages biopsiques); une hystérectomie est proposée en 1960, et refusée par la malade.

Un traitement par le Noréthynodrel est alors entrepris (10 mg par jour, du cinquième au vingt-cinquième jour). La malade est traitée pendant huit mois.

Dès le début du traitement la dysménorrhée et les métrorragies disparaissent, les règles sont régulières, durent trois jours et sont peut abondantes. Le résultat se maintient neuf mois après la fin du traitement.

Dans l'*observation n*° *15* également, la disparition de la dysménorrhée persiste trois mois après l'interruption du traitement.

Le troisième cas de dysménorrhée primaire (*obs. n*° *16*) n'a malheureusement pu être traité que pendant un cycle menstruel, pour des raisons sans rapport avec le traitement.

Après ce premier cycle les règles ont été indolores, mais la dysménorrhée est réapparue après la cessation du traitement.

Une cure plus longue aurait été nécessaire pour obtenir un résultat durable.

Les dysménorrhées secondaires que nous avons suivies ont également bénéficié du traitement hormonal, sauf un cas (*obs. n° 24*) où la persistance de la dysménorrhée est peut-être due à une endométriose.

Mais les résultats lointains sont difficiles à déterminer :

Dans l'*observation n° 13*, la dysménorrhée, supprimée pendant toute la durée du traitement (sept mois), est réapparue tout de suite après celui-ci.

Dans l'*observation n° 14*, l'amélioration persiste six mois après l'arrêt du traitement, puis les douleurs menstruelles récidivent.

Les *observations n°s 22* et *23* concernent deux cas d'endométriose. Dans l'un d'eux, le traitement est mal toléré. Son arrêt entraîne un retour de la dysménorrhée et la malade subit une hystérectomie.

Dans l'autre, le traitement inhibe également les douleurs et tous les signes fonctionnels. Le traitement commencé il y a deux ans, dure encore.

III. - AMENORRHEES - SPANIOMENORRHEES

Le Noréthynodrel « manque rarement d'entraîner une hémorragie privative et un endomètre sécrétoire chez des femmes aménorrhéiques, même en l'absence totale de toute fonction ovarienne » (Southam).

En cas d'aménorrhée primaire des jeunes filles, un traitement par le Noréthynodrel établit une menstruation « psychologiquement importante, qui permet d'attendre l'apparition ultérieure de cycles ovulatoires normaux, qui surviennent spontanément dans de nombreux cas ».

Dans les aménorrhées secondaires, le rétablissement du cycle n'est souvent que passager (Villedieu et Matthieu).

En cas de spanioménorrhée, sans cause précise, le traitement cyclique par le Noréthynodrel (10 mg par jour du cinquième au vingt-cinquième jour pendant trois cycles) peut conduire à une menstruation régulière et normale.

La même posologie est indiquée dans les aménorrhées, surtout pour essayer d'établir des cycles ovulatoires. Pour obtenir une hémorragie de privation, 10 mg pendant cinq jours suffisent, sauf dans les cas où l'imprégnation œstrogénique est notoirement insuffisante.

Nous n'avons que sept observations (*obs. n°s 15, 17, 18, 19, 20, 25, 32*) d'aménorrhées ou de spanioménorrhée. Dans toutes ces observations, le traitement est suivi d'une hémorragie ressemblant à des règles.

Dans deux cas (*obs. n°s 15* et *19*), le Noréthynodrel n'est donné que pendant quelques jours, comme test à la Progestérone, pour éliminer le diagnostic de grossesse.

Deux observations (*obs. n°s 18* et *25*) concernent une castration chirurgicale avec conservation de l'utérus, et une ménopause précoce, et le Noréthynodrel est employé comme traitement substitutif. Dans ces deux cas, il faut remarquer la suppression des bouffées de chaleur par le Noréthynodrel.

Dans deux observations (*obs n°s 17* et *32*), il s'agit de spanioménorrhée. Les cycles sont régularisés par le traitement. Dans un cas, le résultat est maintenu après la fin de la prescription, le deuxième est encore traité actuellement.

Une intolérance (*obs. n° 20*) a fait abandonner le traitement après un mois.

IV. - SYNDROME PREMENSTRUEL

Nous n'avons pas d'expérience à ce sujet, mais plusieurs auteurs ont signalé l'amélioration du syndrome prémenstruel chez des malades qu'ils avaient traitées par le Noréthynodrel pour des troubles gynécologiques divers (Tyler, Villedieu et Matthieu).

V. - STERILITE

a) Stérilités endocriniennes.

Certaines stérilités, dans lesquelles on ne retrouve aucune cause organique, sont liées à un dysfonctionnement du corps jaune, capable de provoquer des troubles de la nidation, liés à une préparation défectueuse de l'endomètre.

C'est ainsi que, dans un certain nombre de stérilités fonctionnelles, la fécondation est possible mais le déséquilibre œstro-progestatif, l'insuffisance fonctionnelle du corps jaune ne permettent pas une nidation normale dans un endomètre inadéquat, et des avortements très précoces, passant inaperçus, aboutissent à une stérilité.

L'action œstro-progestative du Noréthynodrel assure le maintien de l'endomètre et sa transformation pseudo-déciduale, permettant la nidation de l'œuf.

Plusieurs auteurs, dont Tyler aux U.S.A., Mme I. Bernard, Villedieu et Matthieu en France ont obtenu des grossesses chez des femmes stériles chez qui les frottis vaginaux, la biopsie d'endomètre pré-menstruelle, l'examen de la glaire cervicale et de la température basale, les taux d'élimination du pregnandiol avaient montré une phase lutéale inadéquate.

La posologie employée par ces auteurs est de 10 mg par jour, du quinzième au vingt-cinquième jour des cycles.

b) **Stérilités idiopathiques.**

Tous les auteurs étrangers ou français ayant utilisé le Noréthynodrel de façon cyclique et prolongée, sont unanimes à signaler que la période qui suit l'arrêt du traitement est particulièrement favorable à la reproduction.

Les incidences de grossesses rapportées après arrêt de la thérapeutique chez des femmes atteintes de stérilité primaire depuis plusieurs années, montrent l'intérêt du bloquage de l'ovulation pendant quelques cycles par le Noréthynodrel.

En effet, chez des femmes présentant des cycles anovulatoires, on voit apparaître après le traitement (10 mg par jour du cinquième au vingt-cinquième jour), des cycles normaux ovulatoires.

Le Noréthynodrel provoquerait un « rebound effect » ou relance hypophysaire, il pourrait agir également par action utérothropique, et en améliorant la transformation déciduale de l'endomètre.

Nous n'avons qu'une observation (*obs. n° 21*) de stérilité traitée par le Noréthynodrel. Le traitement a été suivi par l'apparition d'une grossesse.

VI. - TROUBLES VASOMOTEURS DE LA MENOPAUSE OU DE LA CASTRATION

Parmi les symptômes provoqués par la castration chirurgicale ou par la ménopause, les bouffées de chaleur sont un des signes les plus constants. Souvent tolérables et passagères, elles sont parfois suffisamment intenses et fréquentes pour nécessiter un traitement.

Sans pouvoir affirmer que ces signes subjectifs sont directement liés à l'augmentation du taux de F.S.H., habituelle chez les femmes

castrées ou ménopausées, l'étude de Guinet montre que les bouffées de chaleur annoncent presque toujours un taux élevé de F.S.H.

L'action antigonadotrope du Noréthynodrel, indépendante de l'adjonction d'œstrogènes au produit, a été amplement prouvée sur l'animal, et signalée chez l'homme, comme nous l'avons vu précédemment. Cette action est vraisemblablement à l'origine de la suppression des bouffées de chaleur.

Ce résultat clinique n'avait pas été signalé jusqu'à présent, à notre connaissance.

L'initiative de l'emploi du Noréthynodrel dans le traitement des signes subjectifs ressentis par les femmes castrées ou en période ménopausique revient au Dr Letessier, Gynécologue-Accoucheur, Assistant de l'Hôpital Tenon.

Nous avons à ce jour sept observations : (*obs. n*^{os} *18, 25, 26, 27, 28, 29, 30*).

L'*observation n° 30* ne peut être prise en considération. Le traitement, non toléré, a provoqué des vomissements et a été abandonné dès le deuxième ou le troisième jour.

Parmi les six autres observations, on note :

— 5 succès;

— 1 échec.

Dans les *observations n*^{os} *18* et *25* (une castration chirurgicale avec conservation de l'utérus, et une ménopause précoce) le Noréthynodrel avait été prescrit comme traitement substitutif, pour provoquer des hémorragies privatives.

Les bouffées de chaleur dont se plaignaient ces deux malades ont été supprimées dès le début du traitement.

Chez ces deux malades, on a pu mettre en évidence l'action antigonadotrope du Noréthynodrel. En effet, les taux de F.S.H. qui étaient, avant le traitement, positifs à 60 Unités Souris pour la première malade et à 100 Unités Souris pour la seconde sont descendus respectivement à :

$> 3 <$ 30 Unités Souris

et à 30 Unités Souris par vingt-quatre heures.

Nous avons noté un échec, chez une malade (*obs. n° 29*) dont les bouffées de chaleur ont persisté, mais qui n'a suivi le traitement que pendant quinze jours.

Chez toutes ces malades, l'arrêt de chaque cure de Noréthynodrel a été suivi, deux ou trois jours après, d'une hémorragie de privation, ressemblant à des règles peu abondantes.

Si le fait de provoquer des hémorragies privatives chez des femmes ménopausées peut sembler peu souhaitable à certains, il

est pourtant très intéressant de disposer d'un produit capable, en même temps, de supprimer les bouffées de chaleur et de régulariser les cycles menstruels chez les femmes en période préménopausique, chez qui se succèdent et alternent les périodes d'aménorrhée et les ménométrorragies, accompagnées d'un cortège de signes subjectifs dont les bouffées de chaleur représentent l'élément le plus fréquent et pénible.

De même, chez les femmes jeunes ayant subi une castration chirurgicale avec conservation de l'utérus, on connaît l'importance psychologique de la persistance des hémorragies menstruelles, et l'intensité particulière des bouffées de chaleur. Chez ces malades, l'emploi des œstrogènes peut entraîner des hémorragies profuses, et le Noréthynodrel est susceptible de rendre de réels services.

VII. - ENDOMETRIOSE

Jusqu'en 1958, le traitement était presque entièrement chirurgical, l'hormonothérapie par les œstrogènes a été essayée, surtout comme test de diagnostic, par Meigs.

Par ailleurs, il fut prouvé que dans un certain nombre de cas, les androgènes pouvaient apporter un certain soulagement; que la ménopause naturelle ou artificielle amenait la guérison; et que la grossesse provoquait souvent une amélioration notable ou même la guérison.

La réaction pseudo-gravidique produite par le Noréthynodrel, appliquée à l'endométriose au cours de traitements prolongés, améliore les symptômes subjectifs de l'affection, tandis que les lésions régressent ou se circonscrivent, facilitant une éventuelle chirurgie ultérieure ou la rendant superflue.

Au cours de la grossesse, l'endométriose est améliorée par la transformation déciduale des aires d'endométriose; des phénomènes de nécrose se produisent ensuite dans ces déciduomes, détruisant les zones d'endométriose.

Kistner a pu constater, au cours de contrôles opératoires, que le même processus est provoqué par le traitement prolongé par le Noréthynodrel sur les zones d'endométriose; de plus, la dissection chirurgicale des nodules endométriaux restants est grandement facilitée.

Kistner rapporte cinquante-huit cas d'endométriose traités par le Noréthynodrel.

Il rapporte :

— 24 cas traités sans chirurgie : avec 18 succès et 6 échecs;
— 20 récidives post-opératoires qui ont donné : 18 succès et 2 échecs;
— 10 cas traités systématiquement après chirurgie : résultat favorable dans tous les cas;
— 4 cas d'endométriose vaginale : 4 succès.

La technique mise au point par KISTNER comporte un traitement *continu,* à doses progressives, de 10 mg par jour au début, à 40 mg par jour; cette dernière dose étant maintenue de six à neuf mois.

Des cycles ovulatoires se rétablissent deux ou trois mois après la fin du traitement, permettant même la guérison de plusieurs stérilités.

Des effets secondaires sont très fréquemment notés (nausées, tension mammaire, céphalées, irritabilité), mais ils s'atténuent généralement à la longue.

Le volume des fibromes préexistants est augmenté au cours de ces longs traitements, ces myomes reprennent leur taille normale après la fin du traitement, mais, avant la fin de celui-ci une myomectomie est parfois indispensable.

Une autre étude, rapportant cent douze cas d'endométriose, est due à LEBHERZ et FOBES.

Ces auteurs ont constaté, avec la même technique de traitement, une amélioration subjective et objective, pendant et après traitement, dans 77 % des cas.

GRANT, VILLEDIEU et MATHIEU pensent pouvoir obtenir d'aussi bons résultats avec un traitement cyclique, qui a l'avantage de conserver l'hémorragie menstruelle, et de nécessiter des doses moindres, en réduisant au minimum les effets secondaires indésirables.

Nous apportons trois observations (*obs. n"s 22, 23, 24*) où les malades ont été traitées suivant cette dernière méthode.

Dans l'*observation n" 22,* il s'agit d'une endométriose ovarienne et sigmoïdienne.

Le traitement, poursuivi depuis presque deux ans, a entraîné, dès le début, une disparition des signes intestinaux (diarrhée, ténesme, épreintes) et gynécologiques (dysménorrhée).

L'*observation n" 23* concerne une endométriose utérine, qui a bien réagi au traitement; mais la mauvaise tolérance vis-à-vis du Noréthynodrel a incité la malade à abandonner le traitement médical après deux mois et à subir une hystérectomie.

Dans l'*observation n° 24* l'endométriose est probable mais non prouvée. Le traitement a contrôlé l'hyperménorrhée, mais la dysménorrhée persiste.

Que l'hormonothérapie soit un traitement définitif de l'endométriose est un fait encore discutable. Des études ultérieures, contrôlées par biopsie avant et après traitement sont nécessaires pour établir si le Noréthynodrel doit prendre une place primordiale dans le traitement de l'endométriose ou n'être simplement qu'une médication adjuvante de la chirurgie, et, chez les femmes jeunes, un moyen palliatif rendant possible la grossesse.

ABSENCE D'ACTION ANDROGENE

Tous les auteurs sont unanimes à reconnaître l'absence de signes de virilisation chez les femmes traitées par le Noréthynodrel.

Il n'a jamais été signalé chez aucune femme, le moindre signe de la série androgénique, même après traitement continu à fortes doses (endométriose).

Il serait donc logique d'employer ce norstéroïde dans le traitement des

avortements endocriniens

Cependant, en 1960, Wilkins et coll. ont rassemblé soixante-dix cas de pseudo-hermaphrodisme mâle, chez des nouveaux-nés de sexe féminin, dont la mère avait reçu au cours de la grossesse, des traitements hormonaux :

— 31 cas nés de femmes traitées par l'Ethistérone;
— 35 cas nés de femmes traitées par la Noréthistérone;
— 1 cas né de femme traitée par le Noréthynodrel;
— 4 cas nés de femmes traitées par les œstrogènes seuls;
— 4 cas nés de femmes n'ayant reçu aucun traitement hormonal.

On connaît également quinze cas récents de masculinisation par l'anhydroxyprogestérone.

Bien que la proportion de masculinisations fœtales demeure faible, compte tenu du grand nombre de femmes enceintes traitées pendant la grossesse, ces faits méritent d'être retenus.

Il est possible que la masculinisation fœtale ne puisse survenir qu'en présence d'un métabolisme anormal de ces stéroïdes par la mère.

Parallèlement à ces phénomènes de masculinisation, citons la statistique de Golfarb (1961) qui a traité par le Noréthynodrel *soixante-dix-sept cas d'avortements endocriniens,* avec 10 mg par jour jusqu'à la seizième semaine de gestation, puis 20 mg par jour, jusqu'à la trente-deuxième semaine.

Cet auteur a obtenu environ 80 % d'accouchements à terme, *sans aucun phénomène de masculinisation.*

Nous n'avons aucune expérience personnelle à ce sujet. Il faut cependant remarquer que le Noréthynodrel est le seul progestatif totalement dénué d'action virilisante.

Il est certain que le recul manque encore et que la prudence est de règle.

EFFETS SECONDAIRES

La fréquence des effets secondaires indésirables varie suivant les auteurs. Dans 15 ou 20 % des cas, on observe des nausées. Elles sont rarement assez intenses pour obliger à interrompre le traitement. En général elles diminuent après quelques jours et disparaissent après le premier cycle.

On peut diminuer les nausées en prescrivant le Noréthynodrel au repas du soir, en y associant un antiémétique, ou en commençant le traitement par des doses plus faibles (5 mg).

Des vomissements, des céphalées, des vertiges, un certain degré d'irritabilité, sont plus rarement signalés. Au cours des traitements prolongés, à fortes doses (dans l'endométriose) quelques auteurs ont signalé la possibilité, exceptionnelle il est vrai, de troubles psychiques ayant nécessité un traitement psychiatrique.

De même, au cours de ces traitements intensifs, les myomes subissent un coup de fouet transitoire, pouvant parfois nécessiter une intervention.

Un certain degré de tension mammaire, ou de douleurs au niveau des seins, est assez fréquemment noté. Ces troubles disparaissent en général au cours du traitement. Le volume des seins peut être augmenté par le traitement.

Nous avons vu que des *hémorragies peuvent survenir au cours du traitement,* elles réagissent à une *augmentation provisoire de la posologie.* Les malades doivent en être avisées.

Nous n'avons pas noté d'action anabolisante au cours du traitement sauf dans l'*observation n° 12,* chez une jeune de quinze ans, qui n'avait pas terminé sa croissance.

La plupart des auteurs rapportent que la Noréthynodrel est dénué, sauf exceptions, d'action anabolisante, contrairement aux autres progestatifs.

Parmi nos observations nous avons noté six fois, l'existence de nausées, vertiges, etc... (*obs. n°s 11, 12, 13, 20, 23, 30*) une seule fois, le traitement a été abandonné dès les premiers jours : *observation n° 30.*

Une tension mammaire ou des douleurs au niveau des seins ont été signalées trois fois (*obs. n°s 7, 10, 23*). Elles n'ont jamais empêché la continuation du traitement.

Des hémorragies sous traitement, ou l'arrivée des règles avant la fin de celui-ci sont notées trois fois. (*obs. n°s 3, 6, 31*).

CONTRE - INDICATION

En raison du léger pouvoir œstrogénique de ce dérivé, il est préférable de ne pas l'utiliser chez des femmes porteuses d'un cancer du sein ou des voies génitales.

A ce propos, une étude a été faite par Tyler pour s'assurer de l'absence d'action cancérigène propre du Noréthynodrel : « Parmi les 1.634 frottis vaginaux examinés, 432 provenaient de femmes traitées par le Noréthynodrel. On n'a pas retrouvé de différence dans l'incidence des frottis Classe III et IV. Leur faible proportion était comparable à celle observée dans la population générale ».

CONSIDERATIONS PRATIQUES

A la fin de cette étude clinique, et au risque de nous répéter, il nous semble utile de souligner certains points pratiques. Lorsqu'on prescrit un traitement par le Noréthynodrel, on doit se souvenir que :

1° Le premier cycle, après un traitement de plusieurs mois, est fréquemment allongé de huit à dix jours, à la suite d'un retard d'ovulation.

2° La plupart du temps, l'abondance des règles est diminuée par le traitement.

3° La fréquence des troubles digestifs est moindre si on prescrit les comprimés au repas du soir. Si des nausées apparaissent, celles-ci diminuent souvent très vite avec la poursuite du traitement.

4° Si une hémorragie apparaît, la malade doit augmenter provisoirement la dose... et non pas interrompre le traitement.

5° Un traitement poursuivi pendant quelques cycles est suivi d'une période particulièrement favorable à la fécondation.

6° Les hémorragies relevant d'une cause organique peuvent être arrêtées par le Noréthynodrel. On ne doit donc jamais négliger de pratiquer les examens complémentaires indispensables à l'établissement d'un diagnostic précis.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Mlle BU... Simone, onze ans. - Ménométrorragies.

Réglée à neuf ans et demi, cycle 30-4 jours.

Période d'aménorrhée de deux mois à l'âge de dix ans, suivie de ménorragies.

Vue en avril 1960. Retard de règles de trois semaines suivi de ménométrorragies depuis 18 jours.

Examen :

— Seins peu développés.

— *T.R. :* utérus petit, indolore; paramètres souples et indolores.

Traitement :

Noréthynodrel :

— 20 mg × 2 jours; puis 10 mg par jour pendant vingt-trois jours.

— 10 mg par jour, du 5e au 25e jour, les deux mois suivants.

Revue en août 1960.

Arrêt des métrorragies dès le deuxième jour du traitement. N'a plus saigné en dehors des règles normales, peu abondantes, durant trois jours.

Revue en décembre — sans traitement — va bien. A noter une augmentation de volume des seins. Cycle régulier, 30 jours - 4 jours.

— *En conclusion :* Ménométrorragies pubertaires ayant bien réagi au traitement par le Noréthynodrel, qui a provoqué un développement mammaire appréciable. Le résultat se maintient quatre mois après l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 2

Mlle BU... Janine, quinze ans et demi. - Ménométrorragies.

Réglée à treize ans. Peu fréquentes la première année, les règles durent généralement 4-5 jours tous les 28-30 jours.

30 juin 1960 : depuis deux mois, ménométrorragies.

— Règles du 6 au 16 mai. Quelques pertes de sang du 20 au 25 mai.

— *D.R. :* 10 juin, perd encore le 30.

Examen :

— Spéculum de vierge : col sain, glaire très abondante et filante au 20e jour du cycle.

Un peu de sang s'écoule de l'endocol, mélangé à la glaire.

— *T.V. :* l'utérus est de volume normal, antéversé.

— L'examen gynécologique est négatif.

Traitement :

Noréthynodrel : 10 mg par jour pendant vingt jours, puis pendant deux mois du 5e au 25e jour du cycle.

Six mois après la fin du traitement, excellent résultat fonctionnel.

— Plus de métrorragies. Règles normales 28 jours - 4 jours.

— Courbe de température biphasique.

A noter une prise de poids de 3 kg pendant le traitement.

— *En résumé :* Ménométrorragies de l'adolescence. Bon résultat. Le traitement est suivi par des cycles ovulatoires.

OBSERVATION N° 3 *

Mme DE FAR..., trente-trois ans, sept enfants. - Ménométrorragies, Hyperménorrhée.

Le 11 mai 1959, consulte pour ménorragies apparues depuis deux ans. Métrorragies depuis six mois.

A l'examen, gros utérus du volume d'une orange, irrégulier, dont la surface est bosselée par la présence de petits myomes.

Hystérographie :

— grande cavité;

— contours irréguliers, polycycliques;

— image lacunaire du fond.

Curetage :

L'examen anatomopathologique des fragments de muqueuse ramenés montre une hyperplasie muqueuse, un épithélium pluristratifié. Présence d'un polype muqueux.

Traitement :

Orgastéron jusqu'en janvier 1960. Bon résultat sur la durée des règles qui restent toutefois très abondantes.

Le traitement est interrompu le 1er février 1960 en raison de quelques signes de virilisation.

En juin 1960, on commence un traitement par le *Noréthynodrel*.

---

* Communiquée par le Dr Letessier.

— *1er cycle :* deux comprimés par jour (10 mg). Une hémorragie sous traitement survient après quatorze jours, ressemblant à des règles peu abondantes.

— *2e cycle :* la dose est augmentée, trois comprimés par jour du 5e au 25e jour. La malade poursuit ce traitement pendant *quatre cycles*, elle a des règles peu abondantes trois à quatre jours après chaque série de Noréthynodrel.

— *Fin octobre 1961 :* on interrompt le traitement pour juger des résultats.

La malade n'est pas revenue consulter depuis.

— *Conclusion :* Excellent résultat fonctionnel avec disparition des ménométrorragies. Cycles réguliers. Règles peu abondantes avec trois comprimés par jour pendant vingt jours. Traitement bien toléré.

OBSERVATION N° 4 *

Mme MAR..., trente-cinq ans, un enfant. - Ménométrorragies ++ Dysménorrhée 1re.

Le 24 juillet 1959, consulte pour :

— *Dysménorrhée* apparue depuis la puberté.

— *Des ménométrorragies* importantes depuis 1944, ayant déjà motivé de nombreux traitements :

1° *Hormone mâle*, sans résultat;

2° *Radiothérapie sur les ovaires* en 1950. Cette castration radiothérapique a entraîné un arrêt des règles pendant deux ans. Mais les *ménométrorragies ont repris* depuis 1952.

3° *Un curetage biopsique* à Pau, en juin 1959, qui a montré une *hyperplasie muqueuse polypoïde*, mais n'a pas empêché la récidive des ménométrorragies.

A la suite de la première consultation de Mme MAR..., une *hystérographie* est pratiquée, qui montre :

— une cavité de dimensions normales;

— mais dont le remplissage n'est pas homogène et qui évoque le diagnostic;

— d'hyperplasie muqueuse polypoïde.

La malade est hospitalisée en *août 1959* pour un *curetage biopsique*. A l'examen anatomo-pathologique, il s'agit bien d'une hyperplasie muqueuse.

Traitement :

Instillations de chlorure de zinc en août 1959 et septembre 1959, amène une amélioration, avec règles peu abondantes, jusqu'en avril 1960.

Mais *d'avril 1960 à juin 1960*, la malade se plaint à nouveau *d'hyperménorrhée* et *dysménorrhée*. Une hystérectomie est alors proposée et refusée par la malade.

On essaye alors de traiter cette malade par le Noréthynodrel.

---

* Communiquée par le Dr Letessier.

En juillet 1960 on prescrit 10 mg par jour de *Noréthynodrel* du 5e au 25e jour. Ce traitement est poursuivi régulièrement de juillet 1960 à mars 1961, soit pendant huit mois.

Résultat du traitement :

Excellent résultat. Pendant ces huit mois les règles, qui surviennent régulièrement, durent trois jours, sont très peu abondantes et non douloureuses. Pas de ménométrorragies.

Résultat éloigné :

Sans aucun traitement, l'amélioration est maintenue encore à la date de la dernière consultation (décembre 1961).

— *Conclusion :* Observation particulièrement démonstrative. Excellent résultat fonctionnel, aussi bien pour les métrorragies que pour la dysménorrhée, qui se maintient neuf mois après l'interruption du traitement, chez une malade pour qui toutes les thérapeutiques précédentes avaient été illusoires.

OBSERVATION N° 5

Mme IZI... Madeleine, quarante-six ans. - Ménométrorragies.

Consulte en *novembre 1960* pour des *ménorragies* tenaces ayant débuté deux ans auparavant.

Les règles durent dix à quinze jours, elles sont très abondantes. Un traitement par androgènes n'a pas apporté d'amélioration. Se plaint par ailleurs de

— douleurs pelviennes;
— lombalgies;
— leucorrhée jaunâtre;
— asthénie.

A l'examen :

— col sain;
— utérus augmenté de volume;
— hystérométrie : 9 cm.

Hystérographie :

Cavité utérine un peu agrandie. Image régulière, arrondie de *polype* de la corne gauche.

On décide un *curetage biopsique* total de la cavité. Si les hémorragies persistent, envisager une hystérectomie.

Le curetage biopsique est effectué le 16 novembre 1960 ramenant d'abondants débris, surtout dans la corne gauche. Après examen, le laboratoire répond : *hyperplasie de l'endomètre.*

28 janvier 1961 : les hémorragies n'ont pas été influencées par le curetage.

Traitement :

Noréthynodrel : deux par jour, du 5e au 25e jour, pendant trois mois.

Mai 1961 : la malade est revue après le traitement.

Très améliorée par le Noréthynodrel, a eu des cycles réguliers. Pas de méno- ni métrorragies.

On prescrit à nouveau du Noréthynodrel.

La malade n'a pas été revue depuis.

— *En conclusion :* Hyperplasie de l'endomètre, non améliorée par un curetage biopsique. Très bon résultat fonctionnel après trois séries de Noréthynodrel.

OBSERVATION N° 6

Mme TOU... Odette, trente et un ans. - Ménométrorragies alternant avec des périodes d'aménorrhée.

Réglée à douze ans. Cycle de 28 jours - 4 jours.

Deux enfants en 1954 et 1958.

Antécédents gynécologiques :

En 1950 : ovariectomie et salpingectomie droites pour kyste de l'ovaire. Résection partielle de l'ovaire gauche.

De 1950 à 1959 : cycles de vingt-quatre jours. Aucun ennui gynécologique. Deux grossesses normales.

De juin 1959 à février 1960 : une période d'aménorrhée de deux mois à la fin de laquelle on obtient des règles avec du Synergon. Puis alternance de périodes d'aménorrhée et de ménométrorragies.

En décembre 1960 un *curetage* est décidé en raison de métrorragies importantes. L'examen anatomo-pathologique met en évidence une hyperplasie muqueuse.

En janvier 1960 : de nouvelles métrorragies sont traitées par *hormone mâle* et *Orgastéron* (5 mg × 2 pendant cinq jours), sans résultat durable.

Le 9 février 1960, date à laquelle la malade vient consulter :

— *L'examen gynécologique* est normal à part une rétroversion utérine réductible. Pas de masses annexielles.

— *Une biopsie d'endomètre* (au 25e jour du cycle) montre : une *hyperplasie adénomateuse* (pas de caractère néoplasique mais de telles lésions demandent à être surveillées en raison d'un certain potentiel de malignité) [De Brux].

Traitement :

Du *Noréthynodrel* est prescrit, à raison de 10 mg par jour, du 5e au 25e jour. Ce traitement est poursuivi régulièrement pendant *cinq mois*. On revoit la malade chaque mois.

Résultats au 28 juin 1960 :

Après cinq mois et dès le premier mois de traitement, les règles sont normalisées; d'abondance normale en mars, peu abondantes depuis, indolores. Pas de métrorragies.

A noter cependant que, en juin, les règles sont survenues avant la fin du traitement (règles du 29 mai au 1er juin, puis du 19 juin au 22 juin). Mais la malade n'avait commencé son traitement qu'au 10e jour du cycle.

Pas d'intolérance.

Avril 1962 : le résultat s'est maintenu, malgré l'arrêt du traitement, pendant dix-huit mois. Depuis deux mois, la malade présente à nouveau des ménométrorragies.

OBSERVATION N° 7

Mme BR... Juliette, quarante-cinq ans, trois enfants vivants. - Métrorragies fonctionnelles.

4 octobre 1960 : *ménométrorragies* apparues deux fois au cours de l'année chez une femme sans antécédent gynécologique.

Dernières règles du 22 au 26 septembre.

A l'examen :

— *vulve* floride; *périnée* court;
— *vagin :* muqueuse d'aspect normal. Cystocèle modérée;
— *col :* un peu allongé. Muqueuse normale. Test de Schiller normal;
— *orifice cervical* entr'ouvert. Un peu de sang à l'expression;
— *utérus :* rétroversé, augmenté de volume, contours réguliers. Consistance un peu molle;
— *cul-de-sacs libres* et indolores. Traitement : Gynergène.

Frottis vaginal : classe II.

Biopsie d'endomètre au 25e jour du cycle (18 octobre) :

Muqueuse avec prolifération montrant de nombreuses glandes, le plus souvent rectilignes, parfois sinueuses, sous sollicitation folliculo-lutéinique débutante, ainsi qu'en témoigne la présence de vacuoles glycogéniques au pôle basal des cellules. Le chorion œdémateux présente des plages de suffusions hémorragiques.

En résumé endomètre hémorragique, présentant un retard de maturation avec *insuffisance progestéronique,* pour une biopsie effectuée au 25e jour du cycle.

Hystérographie :

Ne montre aucune image pathologique.

En conclusion, il s'agit de métrorragies fonctionnelles, liées à une insuffisance progestéronique.

Traitement :

Noréthynodrel : 10 mg par jour du 5e au 25e jour (à partir du 1er jour des règles à venir) pendant deux mois.

Résultat :

La malade est revue après chacun des deux cycles au cours desquels elle a été traitée par le Noréthynodrel.

On note l'arrêt des métrorragies.

Les règles ont duré chaque fois trois à quatre jours, sans ménorragies.

Au cours du 1er cycle la malade a signalé des *douleurs assez vives au niveau des seins.*

Une biopsie d'endomètre de contrôle a été pratiquée le 27 décembre 1960. (au 25e jour du deuxième cycle sous traitement) :

Muqueuse peu abondante, montrant, dans un chorion très œdématié avec capillaires dilatés, quelques rares glandes rectilignes sans activité hormonale.

Reconvoquée par la suite, n'est pas venue.

— *En conclusion :* Bon résultat fonctionnel, Traitée deux mois.

La biopsie d'endomètre montre la persistance de l'œdème du chorion, et la régression de glandes, typiques de l'action du Noréthynodrel sur l'endomètre.

La transformation pseudo-déciduale du stroma n'a pas été notée par l'anatomo-pathologiste.

Incidents : Douleurs mammaires au cours de la première série de Noréthynodrel.

OBSERVATION N° 8

Mme JE... Marie, trente-trois ans. - Métrorragies.

Réglée à treize ans. Cycle : 28 jours - 5 jours.

Pas d'enfants.

Pas de fausses couches.

Antécédents gynécologiques :

En 1956 : *salpingectomie gauche* pour *grossesse extra-utérine* (trompe rompue à la partie ampullaire).

12 mai 1960 : consulte pour petites *métrorragies :*

Dernières règles normales du 25 mars au 3 avril. En avril, règles du 27 avril au 2 mai précédées et suivies de métrorragies répétées, peu abondantes.

Suspicion de grossesse extra :

— métrorragies;
— douleurs pelviennes;
— T° basale à 37°2 - 37°3.

A l'examen :

— col non cyanotique, sain;
— utérus dur, scléreux, avec un petit myome;
— Douglas libre, indolore;
— pas de dédoublement de la paroi recto-vaginale;
— les douleurs pelviennes droites sont surtout provoquées par l'examen.

Numération sanguine : 11.600 G.B. 79 % de polynucléaires.

Réaction biologique de grossesse :

Négative.

Traitement :

Antibiotiques par voie générale pendant huit jours.

Noréthynodrel : 20 mg pendant deux jours; puis 10 mg jusqu'au 25e jour du cycle.

Revue le 2 juin 1960.

A eu ses règles le 22 mai, pendant quatre jours.

Va bien. Etat gynécologique satisfaisant.

Le traitement est poursuivi *trois mois,* après lesquels la malade va très bien, présente des cycles réguliers, pas de métrorragies, examen gynécologique normal.

OBSERVATION N° 9 *

Mlle MAR... Janine, vingt-huit ans. - Hyperménorrhée. Ménorragies.

Premières règles à quatorze ans.

Pas d'antécédents obstétricaux.

En 1960 : ablation de l'ovaire droit porteur d'un kyste goudron et des 3/4 de l'autre, porteur d'un kyste dermoïde.

Depuis l'intervention, a été traitée par Lutogynoestryl; puis Stilboestrol : 0,5 mg par jour, tous les jours.

Depuis septembre 1961 : les règles ont augmenté en durée et en abondance, elles durent quinze jours, très abondantes.

Consulte le 13 mars 1962. *Dernières règles du 27 février au 12 mars, très abondantes.*

Examen gynécologique :

— col sain. Glaire très abondante et filante;

— utérus de volume normal, à peine augmenté avec un petit myome antérieur.

Traitement :

Noréthynodrel : 20 mg pendant deux jours, puis 15 mg pendant deux jours, ensuite 10 mg par jour;

Au total vingt jours. Adrénoxyl.

Hystérographie :

Cavité utérine agrandie et soufflée : gros myome sous muqueux probable. Contours irréguliers. Hyperplasie de la muqueuse visible dans la corne droite et le fond utérin.

1er avril 1962 : résultat du traitement suivi pendant un cycle menstruel : *arrêt des ménorragies* dès le premier jour du traitement. N'a plus saigné. Les règles ont débuté le 31 mars 1962 douloureuses.

La malade va se faire opérer à Nice (myomectomie).

OBSERVATION N° 10

Mme FR... Simone, quarante ans. - Méno-Métrorragies.

Réglée à 15 ans.

Un enfant en 1955.

Une fausse couche spontanée en 1959, de deux mois et demie due à un béance de l'isthme, elle-même consécutive à l'accouchement d'un gros enfant.

---

* Communiquée par le Dr Suzanne Plouin.

Septembre 1960. Un enfant à terme. 4 kg 100.

Le 23 janvier 1962 : vient pour métrorragies :

Dernières règles du 5 au 14 janvier.

Métrorragies de sang rouge le 18 et 20 janvier.

Frottis (24e jour du cycle) :

Frottis de type folliculinique avec présence d'assez nombreuses cellules endocervicales ne présentant pas d'atypies pathologiques. Classe I.

Hystérographie le 1er février 1962 en phase lutéale :

Béance de l'isthme. Pas d'images de lésions organiques. Contours de l'utérus légèrement festonnés.

Biopsie d'endomètre le 6 février 1962 (32e jour du cycle) :

Petit fragment d'endomètre en phase folliculinique active avec mitoses et suffusions hémorragiques au niveau du chorion. Pas de signes histologiques suspects.

Traitement (après les règles de février) :

Noréthynodrel : deux par jour du 5e au 25e jour.

17 avril 1962 : le traitement a été très bien supporté.

Pas de nausées. Tension mammaire modérée.

A eu ses règles trois jours après l'arrêt du traitement, peu abondantes.

Pas de métrorragies sous traitement.

Continue l'Enidrel, deux mois.

OBSERVATION N° 11

Mme CAM... Carmela, quarante et un ans. - Ménorragies et hyperménorrhée.

Réglée à quatorze ans, cycle 5 jours - 30 jours.

Cinq enfants. Une fausse couche.

Consulte en janvier 1960 pour troubles des règles. Depuis 1958, celles-ci durent dix jours au lieu de cinq, sont très abondantes et douloureuses.

Examen :

L'examen ne retrouve qu'une augmentation modérée du volume de l'utérus, qui est dur et douloureux à la mobilisation.

Biopsie d'endomètre :

Muqueuse folliculo-lutéinique sans caractères histologiques particuliers.

Le 9 février 1960 : les dernières règles ont duré onze jours (26 janvier - 5 février); très abondantes.

Traitement :

10 mg de Noréthynodrel par jour, du 15e au 25e jour du cycle.

Revue le 8 mars 1960 : dernières règles du 24 février au 1er mars.

Les règles ont été normalisées en durée et en abondance; mais le traitement a été *mal supporté* (vertiges).

On prescrit à nouveau le Noréthynodrel, à raison de 5 mg par jour au lieu de 10, mais la malade, revue quelques mois plus tard, n'a pas suivi les prescriptions, elle présente à nouveau des ménorragies et une hyperménorrhée.

OBSERVATION N° 12

Mlle FE... Josette, dix-sept ans, mécanographe. - Métrorragies.

Premières règles à treize ans. Cycle : 28 jours - 7 jours.

Consulte en *juin 1960* pour des métrorragies abondantes apparues depuis six mois, qui surviennent vers le 10e jour du cycle, durent quatre ou cinq jours.

Se plaint par ailleurs de douleurs dans la fosse iliaque droite et d'amaigrissement.

Une appendicectomie, en juin 1959, n'a pas supprimé les douleurs. Parmi ses antécédents, on note une primo-infection sévère à treize ans, non traitée par les antibiotiques classiques.

Examen :

Masse annexielle droite faisant penser à un gros ovaire douloureux.

En octobre 1960 : après divers traitements (vaccinothérapie, antibiotiques), la masse annexielle a disparu mais la malade se plaint toujours de douleurs pelviennes et de métrorragies.

Une coelioscopie ne montre aucune anomalie génitale. L'utérus est de volume normal, les annexes sont saines.

Des dosages hormonaux mettent en évidence une insuffisance lutéinique discrète.

Novembre 1960 : un traitement à base de *Noréthynodrel* est alors prescrit pour trois mois : 10 mg par jour du 5e au 25e jour.

1961 : la malade a interrompu le traitement au bout d'un mois en raison de malaises à types de vertiges et nausées. Pas de métrorragies pendant le traitement, mais celles-ci ont réapparu les mois suivants. A noter un état anxieux et dystonique très marqué.

OBSERVATION N° 13

Mme GAU... Geneviève, trente-sept ans. - Dysménorrhée secondaire.

Antécédents :

— 1950 : Appendicectomie;

— 1953 : Myomectomie.

Consulte le 25 février 1961 pour dysménorrhée secondaire apparue en 1950 après l'appendicectomie. Différents traitements hormonaux n'ont apporté aucune amélioration de la dysménorrhée.

Examen gynécologique :

— vagin normal;

— utérus un peu augmenté de volume, antéfléchi, irrégulier. A droite, perception d'une masse annexielle collée à l'utérus mais indépendante, pouvant être un gros ovaire kystique;

— endométriose possible.

Les dosages hormonaux (au 23e jour du cycle) montrent :

— volume urinaire : 550 cm^3;

— pregnandiol : 6,1 mg - 24 heures;
— folliculine : 30 γ/24 heures;
— 17 cétostéroïdes : 7 mg - 24 heures;
— F.S.H. : positifs à 5 unités-souris; négatifs à 30 unités-souris;
— cycle ovulatoire normal.

Le 7 juin 1961 : *Culdoscopie :* la cavité pelvienne est libre de toute adhérence.

Sur la face postérieure de l'utérus il existe deux petits myomes de la taille d'une mirabelle.

Les annexes, des deux côtés, sont strictement normales. On ne voit aucun foyer d'endométriose ni sur l'appareil génital, ni au niveau des ligaments utéro-sacrés, ni sur le péritoine pelvien.

Traitement :

10 mg par jour pendant vingt jours à partir du 5e jour du cycle.

Le traitement est poursuivi *pendant sept mois.* Pendant le premier cycle la malade accuse quelques nausées et une tension modérée des seins. Par la suite le traitement est très bien toléré, sans incidents.

Résultat sur la dysménorrhée :

Le premier mois, les règles sont moins douloureuses, le deuxième et le troisième mois elles sont pratiquement indolores. *Disparition totale de la dysménorrhée par la suite. Règles très peu abondantes.*

Pas de traitement en février 1962.

Sans traitement, les règles de mars 1962 sont à nouveau douloureuses et abondantes.

OBSERVATION N° 14

Mme DEL... Janine, trente-quatre ans. - Dysménorrhée secondaire. Hyperménorrhée. Ménorragies.

Réglée à treize ans. Cycles : 28 jours - 4 jours, règles très abondantes.

Deux enfants. Une fausse couche il y a sept ans.

En 1934 : appendicectomie, par la suite, formation d'adhérences douloureuses.

24 novembre 1959 : la malade consulte pour des troubles gynécologiques apparus depuis six mois. *Dysménorrhée très intense,* immobilisant la malade. Les cycles sont courts (21 jours) *avec hyperménorrhée et ménorragies.*

Examen gynécologique :

Normal, à part une légère augmentation de volume de l'utérus.

Biopsie d'endomètre (décembre 1959) :

Endomètre normal.

Hystérographie :

L'image radiologique est normale en dehors d'une petite image lacunaire, susisthmique : *polype muqueux;* envisager un curetage.

Traitement (décembre 1959) :

Méthyloestrénolone.

Janvier 1960 : les règles sont moins abondantes mais la dysménorrhée persiste, inchangée.

Février 1960 : admission pour curetage biopsique et cœlioscopie, en raison de la dysménorrhée très intense.

25 novembre 1960 : Culdoscopie : cavité pelvienne libre. Trompes et ovaires strictement normaux à part de très fines adhérences reliant la paroi pelvienne à l'ovaire gauche.

Aucun aspect d'endométriose, ni génitale, ni pelvienne.

Curetage biopsique : fragments endométriaux polypoïdes avec glandes de structure folliculinique. Aucun aspect histologique de malignité.

22 mars : en raison de la *persistance des signes fonctionnels après le curetage* (hyperménorrhée et dysménorrhée), on commence un traitement par le *Noréthynodrel* (10 mg pendant 20 jours).

26 avril 1960 : après la première cure de Noréthynodrel la malade a des règles le 17 et 18 avril, peu abondantes, moins douloureuses.

A l'examen :

— col sain;

— glaire claire et filante. Fougère positive.

Utérus de volume normal.

Biopsie d'endomètre (9e jour du cycle) :

Muqueuse légèrement atrophique montrant des glandes peu nombreuses, de structure folliculinique.

Le traitement est poursuivi.

Résultats (pendant le traitement) :

Mai 1960 : règles du 23 au 27 mai, très peu abondantes, douloureuses, mais peu.

Juillet 1960 : petites douleurs persistantes au moment des règles. Mais très atténuées par rapport à la dysménorrhée antérieure.

Les règles sont très peu abondantes.

25 octobre 1960 : excellent résultat chez une malade traitée depuis sept mois. Règles complètement indolores, régulières, peu abondantes.

A revoir dans quatre mois.

Résultats lointains :

Arrêt du traitement en octobre 1960.

Février 1961 : sans traitement depuis trois mois, l'amélioration persiste. Règles régulières, peu abondantes.

Pas de dysménorrhée. Augmentation de poids de 3 kg.

20 juin 1961 : depuis deux mois, c'est-à-dire six mois après l'interruption du traitement, la malade présente à nouveau une dysménorrhée. Par contre, pas de ménorragies, pas d'hyperménorrhée. Cycles normaux.

OBSERVATION N° 15

Mlle BEN... Rosette, dix-sept ans. - Dysménorrhée. Hyperménorrhée. Aménorrhée.

Réglée à treize ans. Cycles 30 jours - 6 jours. Règles très douloureuses.

1961 : la malade consulte pour une aménorrhée de deux mois. Habituellement la malade présente des cycles irréguliers, de 30 jours à 45 jours, des règles très abondantes et surtout une dysménorrhée très accentuée l'obligeant à garder le lit 48 heures.

Examen gynécologique :

Limité au toucher rectal, retrouve un utérus un peu gros, sensible. La poitrine n'est pas gonflée.

Réaction biologique de grossesse : négative.

Le traitement - *Noréthynodrel* · 10 mg par jour pendant cinq jours, entraine des règles, deux jours après l'arrêt du traitement. Celui-ci est poursuivi, à raison de 10 mg du 5e au 25e jour du cycle, pendant trois mois.

Résultat :

A la fin du traitement, les *règles ont été normalisées. La dysménorrhée est supprimée depuis le deuxième mois du traitement.*

La malade est revue trois mois après l'arrêt de la thérapeutique. Le résultat se maintient. Cycles réguliers, règles moins abondantes et indolores.

— *Conclusion :* Excellent résultat fonctionnel. Au moment de la période d'aménorrhée, 10 mg par jour pendant cinq jours ont entraîné une hémorragie de privation.

OBSERVATION N° 16

Mme COL..., trente-cinq ans. - Dysménorrhée. Hyperménorrhée.

Réglée à treize ans. Cycles 30 jours - 3 jours.

Un enfant de douze ans.

La malade consulte pour la première fois *le 13 janvier 1962* pour dysménorrhée primaire. Les règles ont toujours été douloureuses le premier jour, mais beaucoup plus depuis quelques mois.

Hyperménorrhée depuis un an, avec caillots.

Douleur intermenstruelle à type de pesanteur.

Examen :

— col sain;

— hystérométrie : 7 cm;

— au toucher vaginal : *gros utérus rétroversé douloureux.* On sent la trompe droite, grosse et douloureuse, le cul-de-sac gauche est libre et indolore. Pas de prolapsus. Pas de troubles de la statique.

Hystérographie :

Gros utérus hyperplasique et polypoïde.

Traitement :

Noréthynodrel : 10 mg par jour pendant vingt jours, à partir du 5e jour du cycle. A renouveler trois mois.

12 avril 1962 : en février, le cycle sous Noréthynodrel s'est terminé par des règles beaucoup *moins abondantes, qui n'ont duré que trois jours, pratiquement indolores.*

Mais une colibacillose et une dépression nerveuse (antérieure au traitement hormonal et nécessitant une cure de sommeil) ont fait cesser tout traitement en cours.

Les dernières règles du 17 au 25 mars sont à nouveau douloureuses et abondantes.

OBSERVATION N° 17

Mme IV... Gilberte, vingt et un ans. - Spanioménorrhée.

Réglée à dix-huit ans. Cycles très longs (40 à 60 jours - 2 jours).

Consulte le 24 juin 1961 pour une aménorrhée ayant commencé début janvier.

A déjà eu à plusieurs reprises des retards de règles de un ou deux mois, traités par cycloestrol.

Antécédents :

Rien à signaler.

Examen :

— la pilosité pubienne et axillaire est bien développée, ainsi que les seins;

— l'utérus est de volume normal;

— l'ovaire gauche est perçu, de volume normal;

— l'ovaire droit également.

11 juillet 1961 :

— *cycle de frottis :* très hypofolliculinique;

— *dosages hormonaux* (urines prélevées cinq jours avant les règles) : « Pregnandiol 4,5 mg/24 heures : un peu faible, Folliculine 30 γ/24 heures : normale; 17 cétostéroïdes 6,8 mg/24 heures : normaux; F.S.H. : valeur normale, comprise entre 5 et 30 unités souris/24 heures » (Professeur JAYLE).

21 juillet 1961, traitement : Ethinyloestradiol, puis Lutogyl. Les règles sont déclenchées du 17 au 21 août.

L'examen gynécologique, à cette date, est normal.

9 septembre 1961, un traitement par le *Noréthynodrel* est prescrit : 10 mg du 5e au 25e jour, pendant trois mois.

28 février 1962 : le traitement a été poursuivi trois mois, bien toléré. Sous l'effet du traitement les règles sont normales : 23-26 octobre; 20-23 novembre; 18-21 décembre.

Après l'arrêt du traitement, les règles sont encore normales : 25-28 janvier; 27 février...

— *Conclusion :* Excellent résultat fonctionnel.

OBSERVATION N° 18

Mme SEN... Jeanne, vingt-huit ans. - Aménorrhée (castration chirurgicale avec conservation de l'utérus - bouffées de chaleur).

— Pas d'enfants.

— En 1958 a subi à Biarritz une ablation bilatérale des annexes pour salpingite bilatérale.

Il reste : un utérus, pas d'ovaires, pas de trompes.

En octobre 1958 : des implants d'œstrogènes ont entraîné des ménométrorragies abondantes pendant quinze mois (trois semaines par mois). Une biopsie d'endomètre — en août 1959 — montre une hyperplasie muqueuse.

Depuis février 1960 : la malade est aménorrhéique.

Elle consulte en mars 1960 pour aménorrhée et bouffées de chaleur.

Examen :

— l'utérus est petit (hystérométrie : 4 cm) scléreux, mobile;

— le col est sain;

— les cul-de-sacs sont souples et indolores.

Le 15 avril 1960 : folliculine abaissée à 10 γ/24 heures; 17 cétostéroïdes normaux : 7 mg/24 heures; F.S.H. positif à 50 unités souris/24 heures en accord avec la castration.

Le 24 avril 1960 : une biopsie d'endomètre provoque des règles, pendant dix jours :

« La muqueuse endométriale est constituée de glandes rectilignes, en phase folliculinique débutante. »

Mai 1960, traitement : *Noréthynodrel* (6 mois). 10 mg par jour pendant quinze jours. Les cycles suivants : 10 mg par jour du 16e au 26e jour du cycle établi.

Résultats :

Règles normales en juillet-août-septembre. En octobre : pas de traitement, pas de règles.

Le traitement est repris en novembre et décembre. Règles normales à la fin de chaque série.

Suppression totale des bouffées de chaleur dès le début du traitement.

Revue le 29 décembre 1960 : la malade va très bien.

Examen gynécologique normal.

Les dosages de F.S.H. et la B.E. demandés en octobre n'ont pas été pratiqués.

OBSERVATION N° 19

Mme GRI... Dora, trente-cinq ans. - Retard de règles chez une femme suivie pour stérilité secondaire.

Réglée à treize ans. Cycles 30 jours - 4 jours.

Un enfant en 1950.

Suivie pour stérilité secondaire.

Consulte le 2 juin 1960 pour un retard de règles. Dernières règles : du 25 au 30 avril. Nausées depuis quinze jours.

Examen :

— Col sain.

— Utérus de volume normal. Un peu mou.

— On perçoit l'ovaire droit.

Traitement :

Noréthynodrel : 10 mg par jour pendant huit jours.

Une hémorragie de privation apparaît (pendant trois jours) 48 heures après la fin du traitement. Pas de grossesse.

OBSERVATION N° 20

Mme MEN... Germaine, vingt-six ans. - Aménorrhée.

Réglée à dix-huit ans. Spanioménorrhée.

Pas d'antécédents obstétricaux.

En janvier 1960 : *kystectomie et ovariectomie partielle droite.* Depuis, l'aménorrhée est totale.

Traitée par cycles irréguliers qui déclenchent des règles régulières.

Le 16 septembre 1961, on remplace les cycles artificiels classiques par un traitement au *Noréthynodrel :* 10 mg par jour pendant dix jours.

Résultat :

Une *hémorragie de privation* est survenue trois jours après la fin du traitement. Mais le Noréthynodrel a provoqué *des nausées, des vertiges, des céphalées.*

On reprend les cycles artificiels.

OBSERVATION N° 21 *

Mme SER... Evelyne, vingt-trois ans. - Stérilité primaire. Ménométrorragies. Hyperménorrhée.

Réglée à quatorze ans. Cycles 8 jours - 30 jours. Règles abondantes avec caillots.

Mariée en 1957. Stérilité involontaire.

Antécédents gynécologiques :

La malade a présenté des métrorragies pendant quinze jours, en 1954. Jamais d'aménorrhée.

22 juillet 1959 : première consultation, motivée par des règles anormales. Depuis deux mois, *allongement des cycles* (40 jours), *règles très abondantes, douloureuses.*

Leucorrhée.

Examen :

— Col sain, glaire purulente.

— *L'utérus est gros* comme un utérus gravide de six semaines et douloureux.

— Les culs-de-sac sont empâtés et douloureux.

— La numération sanguine montre : 13.000 blancs avec Polynucléose.

Traitement anti-infectieux.

Mars 1961 : la malade est revue pour des *métrorragies,* en novembre 1960, a été hospitalisée pour dépression nerveuse. A cette époque, toutes les contrariétés déclenchaient des métrorragies.

Les traitements anti-infectieux (antibiotiques, vaccinothérapie) pas plus que le méthyl-œstrénolone, n'ont empêché le retour des métrorragies.

L'hystérosalpingographie prescrite n'est pas faite.

---

* Communiquée par le Dr Suzanne Plouin.

Le 29 septembre 1961 : la malade revient pour *ménométrorragies* et *hyperménorrhée*. Dernières règles du 13 au 20 septembre, très abondantes avec caillots. *Métrorragies* du 24 septembre à ce jour. L'utérus est toujours gros.

Traitement :

Noréthynodrel : 10 mg par jour pendant vingt jours. Librium.

Revue le 20 octobre. La malade a fini la veille la série de Noréthynodrel. Le traitement a été *bien supporté*, il a entraîné *l'arrêt total des métrorragies.*

Le col est sec, non cyanotique, sain.

Utérus toujours un peu gros.

L'hémorragie de privation se produit du 22 au 24 octobre.

Le mois suivant, les règles surviennent du 7 au 12 décembre 1961 (l'ovulation a probablement été retardée, comme il arrive souvent après les cures de Noréthynodrel).

Tout de suite après, *la malade est enceinte* (déclaration de grossesse : 19 décembre 1961 - 19 septembre 1962). Actuellement (20 avril 1962), grossesse normale de quatre mois avec dosages hormonaux satisfaisants.

— *En conclusion : stérilité primaire,* en relation probable avec une insuffisance lutéale et une hyperplasie de l'endomètre (ménométrorragies, hyperménorrhée de longue date).

Le traitement par le *Noréthynodrel* a *arrêté les métrorragies* et a été *suivi d'une grossesse,* vraisemblablement due à une amélioration fonctionnelle de l'endomètre, permettant la nidation de l'œuf.

OBSERVATION N° 22 *

Mme CHE..., trente-six ans. - Endométriose ovarienne et sigmoïdienne. Dysménorrhée secondaire.

Pas d'enfants.

5 février 1958 : la malade consulte pour une *dysménorrhée* secondaire, accompagnée *d'épreintes, de ténesme rectal* et *de diarrhée* (7 selles quotidiennes) pendant toute la durée des règles.

Examen :

L'utérus est normal.

— Au toucher rectal, le *ligament utéro-sacré* droit est *infiltré et douloureux* à la palpation.

Il s'agit probablement d'une *endométriose intestinale et utéro-sacrée.*

1er juin 1960 : la malade subit une *annexectomie* droite, à la suite d'une *grossesse extra-utérine.*

L'intervention permet de constater que :

— la trompe droite est éclatée dans la région isthmique;

---

* Communiquée par le Dr Letessier.

— l'ovaire présente quelques kystes goudron;

— une tuméfaction limitée est incluse dans la paroi du sigmoïde, respectant la muqueuse.

Au total : endométriose ovarienne et sigmoïdienne.

Depuis cette date, la malade est traitée par le Noréthynodrel à raison de 10 mg par jour, du 5e au 25e jour de chaque cycle.

Ce traitement, très bien toléré, a amené, dès le premier mois, une disparition totale de la diarrhée, du ténesme et de la dysménorrhée. Pas d'intolérance.

Pas d'hémorragies sous traitement.

Au total, en avril 1962 : *excellent résultat fonctionnel,* dans une endométriose ovarienne et sigmoïdienne, traitée depuis presque deux ans, avec *conservation des menstruations.*

OBSERVATION N° 23 *

Mme MOU..., quarante-deux ans. - Endométriose utérine (dysménorrhée secondaire). Hyperménorrhée.

Deux enfants.

Consulte en 1961 pour :

— *une dysménorrhée* secondaire apparue depuis dix ans;

— *une hyperménorrhée.*

Examen :

— Utérus *augmenté de volume,* régulier, douloureux.

L'hystérosalpingographie montre :

— *une cavité* nettement agrandie, à contours réguliers, à contenu homogène avec un aspect lacunaire sus-isthmique régulier.

— *Les trompes* ne sont pas injectées.

Traitement :

Noréthynodrel : 10 mg du 5e au 25e jour (2 mois).

Excellent résultat fonctionnel, avec *disparition de la dysménorrhée et de l'hyperménorrhée.*

Mais le *produit est mal toléré,* la malade se plaint de brûlures gastriques et de mastodynie et interrompt le traitement après deux cycles

Une hystérectomie est pratiquée le 11 janvier 1962, l'examen de la pièce opératoire montre un *fibromyome* et *une endométriose utérine.*

OBSERVATION N° 24 *

Mme COL... Paulette, vintg-six ans. - Endométriose probable.

Deux enfants.

La malade présente :

— une dysménorrhée secondaire depuis juillet 1959;

---

* Communiquée par le Dr Letessier.

— des douleurs hypogastriques, contemporaines de l'ovulation;
— une hyperménorrhée.

A l'examen gynécologique :

Gros utérus (du volume d'une orange), dur.

L'hystérosalpingographie montre :

— une cavité utérine agrandie à contours réguliers, à contenu homogène;
— les trompes : morphologiquement normales, sont perméables.

Traitement :

Noréthynodrel : 10 mg du 5e au 25e jour.

Pendant toute la durée du traitement, la *dysménorrhée persiste. L'hyperménorrhée, par contre, est très nettement diminuée.* Les règles sont régulières et d'abondance normale.

Pas d'intolérance.

Le traitement a été poursuivi pendant un an, on est sans nouvelles de la malade depuis janvier 1961.

— *Conclusion : adénomyomatose très probable,* en raison de la taille de l'utérus et des signes fonctionnels. Mais la preuve de l'endométriose n'a pas été faite.

OBSERVATION N° 25

Mme ES... Rose, trente-quatre ans. - Ménopause précoce. Bouffées de chaleur.

Antécédents obstétricaux :

Trois césariennes pour bassin rétréci. (1 garçon - 2 filles).

Antécédents gynécologiques :

— 1952 : *ovariectomie gauche* (au cours de la première césarienne);
— Ligature des trompes au cours de la troisième césarienne;
— En 1959 : *spanioménorrhée;*
— Depuis août 1960 : *aménorrhée.*

Consulte en décembre 1960 pour aménorrhée et bouffées de chaleur.

Examen :

— utérus petit;
— les culs-de-sac vaginaux sont libres.

Cycle de frottis :

Hypofolliculinique sans ovulation apparente.

La température matinale reste au-dessous de 37°, pendant trente jours, sans décalage appréciable.

Dosages hormonologiques (décembre 1960) :

— Volume urinaire : 1,150 cm^3.
— Créatinine : 0,6 mg/24 heures.
— Pregnandiol : 0,6 mg/24 heures.
— Folliculine : 10 γ/24 heures.

— 17 cétostéroïdes : 6 mg/24 heures.

— F.S.H. : positifs à 60 unités souris/24 heures.

« La valeur augmentée des F.S.H., le taux très faible de la folliculine et l'hypoestrogénie cytovaginale correspondent à l'existence d'une ménopause précoce » (Professeur JAYLE).

Traitement :

Noréthynodrel : 10 mg par jour pendant vingt jours par mois (5e - 25e jours); à poursuivre pendant trois mois.

Janvier 1961 : très bons résultats fonctionnels à la suite du traitement effectué pendant trois mois. *Disparition des bouffées de chaleur.*

Hémorragies privatives ressemblant à des règles et durant deux jours, après chaque série de Noréthynodrel.

Avril 1962 : est sans traitement depuis trois mois. Retour à l'état antérieur. Aménorrhée. Bouffées de chaleur. La malade est très déprimée et fatiguée.

A l'examen gynécologique :

— muqueuses pâles;

— utérus petit, indolore;

— culs-de-sac libres.

Avril 1962, traitement : Noréthynodrel et Equanil.

On demande un *nouveau dosage de F.S.H. après traitement.*

15 mai 1962 : après une nouvelle cure de Noréthynodrel (10 mg par jour, du 10 avril au 29 avril), le taux de F.S.H., qui était positif à 60 unités souris, est nettement diminué :

F.S.H. $>$ 3 unités souris $<$ 30 unités souris/24 heures.

Les bouffées de chaleur ont disparu, la malade se sent beaucoup mieux.

— *En résumé,* dans une ménopause précoce, le traitement cyclique par Noréthynodrel entraine :

— une disparition des bouffées de chaleur;

— des hémorragies de privation à la fin de chaque cure;

— une baisse du taux de F.S.H.

OBSERVATION N° 26

Mme HAN... Louise, cinquante-six ans. - Bouffées de chaleur chez une malade ménopausée.

Ménopausée à 51 ans. Depuis, se plaint de :

— bouffées de chaleur importantes;

— crises sudorales plusieurs fois par jour.

A été traitée par Stérandryl (100 mg par mois) depuis un an, sans résultat.

Examen (12 avril 1960) :

— Périnée normal. Vulve atrophique. Muqueuses minces, pâles.

— Col : muqueuse mince avec des pétéchies.

— Glaire abondante, claire, filante.

— T.V. : Utérus petit, en position intermédiaire.

— Pas de masse annexielle.

Frottis :

Classe II°.

F.S.H. :

Dosage positif à 100 unités-souris/24 heures.

Traitement :

Noréthynodrel : 10 mg par jour jusqu'à disparition des bouffées de chaleur.

Les cycles suivants : 5 mg par jour, du 5e au 25e jour.

25 octobre 1960 : Très bon résultat fonctionnel. Suppression des bouffées de chaleur et des malaises.

La malade a eu une hémorragie de privation ressemblant à des règles, après chaque série de Noréthynodrel.

Juillet 1961 : les bouffées de chaleur sont supprimées avec 5 mg par jour, pendant dix jours. Des règles surviennent au vingtième jour.

La malade attend la réapparition des bouffées de chaleur pour recommencer une nouvelle cure.

Frottis :

Classe II. Frottis de ménopause.

Examen gynécologique :

Normal.

21 juillet 1961 : un nouveau dosage de F.S.H. montre une chute de ceux-ci à 30 unités-souris/24 heures, due à l'action antigonadotrope du Noréthynodrel.

Août 1961 : la malade va très bien. D'elle-même, elle prend un comprimé tous les deux ou trois jours. Vingt comprimés au total par cure. Malgré la discontinuité des prises, elle ne signale pas de métrorragies pendant le traitement. Une hémorragie de privation, peu abondante, survient à la fin de la cure.

— *En conclusion :* suppression des bouffées de chaleur et chute du taux de F.S.H., chez une malade ménopausée, traitée depuis plus d'un an. Pas d'incidents.

OBSERVATION N° 27

Mme LOU... Michelle, quarante-huit ans. - Bouffées de chaleur chez une femme ménopausée.

Consulte le 23 février 1960. Ménopausée depuis 1958, se plaint de bouffées de chaleur fréquentes et intenses.

Examen :

— col sain, prenant le Lugol faiblement mais régulièrement;

— utérus de volume normal, rétrofléchi;

— culs-de-sac vaginaux libres et indolores.

Mars 1960, cycle de frottis : frottis de ménopause de type intermédiaire et parabasal avec nombreux polynucléaires.

F.S.H. supérieurs à 100 unités-souris.

29 mars 1960, traitement par le *Noréthynodrel :* 10 mg pendant vingt jours; ensuite 10 mg par jour du 5e au 25e jour.

5 avril 1960 : une semaine après le début du traitement, les bouffées de chaleur sont déjà très améliorées. Continuer le Noréthynodrel.

19 avril 1960 : à l'examen, présence d'une petite glaire claire et filante. Le frottis vaginal demandé n'a pas été fait.

3 mai 1960 : la malade a eu des règles du 24 au 29 avril. Les bouffées de chaleur ont été entièrement supprimées par le Noréthynodrel.

On prescrit une nouvelle cure.

1961 : la malade n'est pas revenue consulter malgré une convocation en vue d'effectuer un nouveau dosage de F.S.H.

OBSERVATION N° 28

Mme RIC... Yvonne, cinquante-cinq ans. - Métrorragies et bouffées de chaleur.

Ménopausée en 1959.

Asthme sévère.

Octobre 1960 : la malade consulte pour des métrorragies de sang rouge, non provoquées. L'examen visualise un petit polype accouché par le col qui est ôté à la pince.

Examen anatomo-pathologique : polype endométrial folliculinique, sans caractère histologique de malignité.

Décembre 1961 : la malade consulte pour des bouffées de chaleur très fréquentes. Un traitement par Noréthynodrel (à la dose de 5 mg par jour, prescrit pour vingt jours) entraine des métrorragies après douze jours. La malade cesse alors le traitement.

Janvier 1962 : on augmente la dose : 10 mg par jour pendant vingt jours. Amélioration des bouffées de chaleur, moins intenses et moins fréquentes.

6 février 1962 : plus de bouffées de chaleur; plus de métrorragies. A l'examen le col est sec. Une biopsie d'endomètre ne ramène pas de muqueuse.

13 mars 1962 : reprise des métrorragies depuis la suppression du traitement. Les bouffées de chaleur ne sont pas encore réapparues.

Une hystérographie est demandée mais elle est impossible en raison de la sténose du col. La malade est alors hospitalisée pour subir une dilatation du col en vue de l'hystérographie, mais une crise d'asthme sévère et un épisode fébrile font remettre à plus tard les examens complémentaires. Malade à revoir.

— En conclusion : bon résultat pour les bouffées de chaleur. La persistance des métrorragies, chez une femme ménopausée, doit faire rechercher une cause organique.

OBSERVATION N° 29

Mme VOI... Angèle, soixante ans. - Ménopause. Bouffées de chaleur.

Suivie depuis 1957 pour troubles de la ménopause.

Vagin et vulve atrésiés. Muqueuses atrophiées saignant un peu au contact.

Test de Schiller faiblement positif.

Frottis : Classe II.

Petit utérus atrophique.

Traitement :

Ethinyloestradiol, Terramycine ovules.

En octobre 1960 : Consulte pour des bouffées de chaleur intenses et des troubles vasomoteurs importants.

F.S.H. positifs à 100 unités-souris.

Traitement :

Noréthynodrel : 10 mg pendant vingt jours.

Revue en décembre 1960 : les bouffées de chaleur ont persisté. La malade a interrompu le traitement après quinze jours à l'occasion d'une mycose vaginale.

OBSERVATION N° 30

Mme LAC... cinquante-cinq ans. - Ménopause.

En période d'installation de sa ménopause, la malade consulte pour des bouffées de chaleur.

Un essai de traitement par le Noréthynodrel est interrompu après trois ou quatre jours en raison d'une intolérance gastrique (nausées, vomissements).

OBSERVATION N° 31 *

Mme BEY..., trente-quatre ans. - Métrorragies.

Consulte en février 1962 pour des métrorragies répétées, peu abondantes mais fréquentes, ayant débuté à la suite d'une fausse couche provoquée, début 1961.

A l'examen, on retrouve une glaire louche, le toucher vaginal est douloureux, l'utérus est rétroversé et les culs-de-sac vaginaux sont douloureux à la palpation.

Une hystéro-salpingographie montre une image utérine et tubaire normale, à part une très petite encoche du fond utérin.

La courbe thermique basale montre une insuffisance lutéale.

Mars 1962 : du Noréthynodrel est prescrit pendant vingt jours (15 mg du 5e au 25e jour).

La malade est revue le 20 avril après ses règles. Malgré le traitement, plusieurs petites métrorragies se sont produites quelques jours avant les règles.

— *Conclusion :* il s'agit donc d'un échec. Mais cette malade est connue pour son caractère hautement fantaisiste... on ne peut affirmer qu'elle ait suivi régulièrement le traitement.

---

* Due à l'obligeance du Dr Suzanne Plouin.

OBSERVATION N° 32 *

Mme GAR..., trente et un ans. - Spanioménorrhée.

Réglée à quinze ans. Bien réglée jusqu'à dix-huit ans. Les règles s'espacent ensuite; actuellement les menstruations ne surviennent que tous les six ou huit mois.

Pas d'antécédents notables.

Les cycles artificiels provoquent des règles.

Janvier 1962 : on note une pilosité assez accentuée sur la lèvre supérieure et le menton.

Examen gynécologique :

— utérus de volume normal;

— pas de gros ovaires.

Des dosages hormonaux sont pratiqués : le 3 janvier 1962 :

— volume urinaire : 710 cm^3;

— créatinine : 1,9 mg;

— pregnandiol : 1,4 mg;

— 17 cétostéroïdes : 10,5 mg;

— 11 oxy : 4,4 mg;

— œstrone + œstradiol : 12 γ.

« Taux appréciable d'œstrogènes. Activité surrénalienne normale. Il peut s'agir d'une hyperthécose ovarienne, une épreuve dynamique du corps jaune serait souhaitable » (Professeur JAYLE).

L'épreuve dynamique est réalisée avec 2,5 mg de Dexaméthasone par jour, du 19 au 26 janvier 1962 et 5 000 unités de gonadotrophines chorioniques les 24, 25 et 26 janvier.

Le 23 janvier, avant injection de gonadotrophines on trouve dans les urines de la malade :

— androstérone + étiocholanolone : 3 mg.

Le 26 janvier, nouveaux dosages montrant :

— volume urinaire : 1 020 cm^3;

— créatinine : 1,15 mg;

— œstriol : 29 γ;

— œstrone + œstradiol : 19 γ;

— pregnandiol : 0,9 mg;

— pregnanetriol : 1 mg;

— androstérone + étiocholanolone : 3,5 mg;

— 17 cétostéroïdes : 1 mg.

« Hyperthécose typique — élévation de la fraction A + E résiduelle. Absence de réponse lutéale — réponse œstrogénique positive — on peut donc suggérer un traitement par les anti L.H., type Noréthynodrel » (Professeur JAYLE).

Un traitement de *deux mois* est prescrit début février : 10 mg de Noréthynodrel par jour, du 10e au 25e jour.

A la suite de chaque cycle institué des règles régulières, indolores surviennent, trois jours après l'arrêt thérapeutique.

La malade se sent mieux, moins fatiguée.

Le traitement est actuellement poursuivi.

---

* Due à l'obligeance du Dr Suzanne PLOUIN.

CONCLUSIONS

Parmi les norstéroïdes progestatifs, tous actifs *per os,* le Noréthynodrel se distingue par la légère œstrogénicité inhérente à sa molécule et renforcée artificiellement, qui, jointe à sa puissante action progestative, tend à le superposer aux sécrétions physiologiques du corps jaune. Par ailleurs, le Noréthynodrel est totalement dépourvu d'action virilisante.

Nous apportons trente-deux observations de malades traitées par le Noréthynodrel, dont il ressort que :

Toutes les *ménométrorragies* fonctionnelles peuvent être rangées au premier rang des indications cliniques.

Sur vingt cas, nous avons obtenu : 19 succès, 1 échec. Particulièrement intéressants sont les résultats durables obtenus dans les ménométrorragies pubertaires et dans les hyperplasies de l'endomètre

Nous avons obtenu une disparition de la *dysménorrhée* dans sept cas sur huit. Durable dans les dysménorrhées primaires, le résultat lointain est moins net dans les dysménorrhées secondaires.

Dans les *aménorrhées* et *spanioménorrhées,* le traitement cyclique par le Noréthynodrel entraîne, à la fin de chaque cycle, une hémorragie de privation. Dans les *aménorrhées* primaires et les spanioménorrhées sans cause organique, le rétablissement de cycles réguliers peut être définitif; il n'est souvent que transitoire dans les aménorrhées secondaires.

Le Noréthynodrel peut guérir certaines *stérilités,* en améliorant la transformation de l'endomètre en cas d'insuffisance lutéale, ou en provoquant des cycles ovulatoires dans les stérilités relevant d'une absence d'ovulation.

Nous apportons six observations de malades qui présentaient, à la suite d'une castration, ou lors de la *ménopause, des troubles vaso-moteurs* importants.

Chez cinq d'entre elles, le Noréthynodrel a entraîné une disparition rapide et totale des signes subjectifs, et en particulier des bouffées de chaleur.

Cette indication nouvelle peut, nous semble-t-il, être très intéressante, surtout en période de préménopause ou après une castration.

Enfin, deux observations d'*endométriose* nous ont permis de confirmer les excellents résultats obtenus par les différents auteurs, mais avec un traitement cyclique qui a respecté les menstruations, et dont les doses bien moindres réduisent au minimum les effets secondaires indésirables.

En conclusion, malgré l'inconvénient représenté par des troubles digestifs assez fréquents, le Noréthynodrel nous semble mériter une place de choix dans le traitement de nombreux troubles fonctionnels gynécologiques.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
FUNCK-BRENTANO

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN (W.-M.). — Physiologie du corpus lutéum. (*Am. J. of Physiol.*, 1932, *100*, 650-663.)

ANDREW (M.-C.), ANDREW (W.-C.), STRAUSS (A.-F.). — (*Am. J. Obst. and Gyn.*, octobre 1959, p. 776.)

BERNARD (I.), ODANO (M.), VACHER DE LAPOUGE (M.-P.). — Etude clinique et chimique comparative de la progestérone-retard et des norstéroïdes à action progestative. (*C.R. Société Fse de Gynécologie* N° 4, avril 60.)

BERNARD (I.), ODANO (M.). — Action œstro-progestative du Noréthynodrel dans les hémorragies fonctionnelles. (*Annales d'Endocrinologie* 21, N° 4, p. 514.)

BERNARD (I.), ODANO (M.). — Les norstéroïdes progestatifs et leur action dans les troubles de la nidation. (*Congrès sur la nidation de l'œuf.* Bruxelles 24-26. juin 1960.)

BOSCHANN (H.-W.). — Observations sur le rôle joué par les progestatifs dans les troubles gynécologiques humains et les complications de la grossesse. (*Ann. New York Acad. Sci*, 1958, 71, 727.)

DRILL (V.-A.), SAUNDERS (F.). — Activité biologique du Noréthynodrel (*Pr. of a Symp. on 19 nor-progestional steroïds*, 1957, p. 5-13.)

EPSTEIN (J.), KUPPERMAN (H.-S.), CUTLER (A.). — Activités pharmacologique et clinique comparée du 19 nortestostérone et du 17 hydroxy-progestérone chez l'homme. (*Ann. of the N. Y. Acad. Sci.*, 1958. *71*, 560-571.)

GOLD (J.-J.). — Expériences cliniques effectuées avec l'ENIDREL. (*Proc. of a symp. on 19 nor-progestational steroïds*, 1957, 86-90.)

GOLFARB. — *West. J. Surg. Obst. Gyn.* 1961 (mars-avril, p. 92-95.)

GOLDFARB (A.-F.), NAPP (E.-E.). — Aménorrhée - Etiologie et traitement. (Sous presse).

GREENBLATT (R.-B.), JUNGCK, BARFIELD. — Un nouvel essai sur l'efficacité des composés progestatifs. (*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958.)

HAMBOURGER (W.-E.), SAUNDERS (F.-J.), HARRIS (T.-W.). — Deux semaines d'études sur la toxicité par voie intramusculaire chez les rats. (*D. Biological research. G. D. Searle*, Chicago ill.)

HAMBOURGER (W.-E.), CALHOUN (D.-W.), HARRIS (T.-W.). — Etude sur la toxicité chronique orale chez les rats et chez les chiens.

HELLER (C.-G.), — Effets de l'ENOVID et du 17 éthynil 19 nortestostérone sur les gonadotrophines urinaires quotidiennes et les excrétions œstrogènes, sur la tension prémenstruelle et les autres troubles menstruels. (*Pr. of a symp. on 19 nor-progestational steroïds*, 1957, 97-104.)

HELLER (C.-G.), LAIDLAW (W.-M.), HARVEY (H.-T.), NELSON (W.-O.). — Action des composés progestatifs sur le cycle de reproduction chez le sujet mâle. (*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, *71*, 649-664.)

HOLMSTRONG (E.-G.). — Résumé d'une expérimentation clinique avec l'ENIDREL. (*Proc. of a symp. on 19 nor-progestational steroïds*, 1957, 71-77.)

JAKOBOUITS (A.). — Experimentelle Berträge zinn problem der 509 hellen zellen der Gebärmutterschleimhaut. (*Z. Geburtshilfe U Gynäkol.*, 1955, *142*, 313-319.)

KISTNER (R.-W.). — L'emploi de nouvelles progestérones dans le traitement des endométrioses une pseudo-grossesse. (*Sect. on Obstetrics and Gynecology*. Amer. Med. Ass. New York, 5.6.1957.)

— Communication personnelle au Lab. Searle 8.11.1957.

KUPPERMANN (H.-S.), EPSTEIN (J.-A.). — Effets gonadotrophiques inhibiteurs et utérotrophiques de l'ENIDREL. (*Proc. of a symp. on 19 nor-progestational steroïds* 1957, 32-45.)

The LANCET Editorial : L'Endométriose N° 7.204 du 23.9.1961, page 696.

MATHIEU (J.), VILLEDIEU (P.). — Traitement de l'endométriose par les progestatifs de synthèse. A propos d'un cas traité par le Noréthynodrel. Société Française de Gynécologie et d'Obstétrique (*Filiale Lyonnaise*, séance du 7.11.1960.)

MAXWELL ROLAND. — Actions du Noréthynodrel sur l'endomètre humain. (*Ann of the N. Y. Acad. Sci*, 1958, *71*, 638-648.)

NETTER (A.). — Sur l'activité progestoïde et métabolique de certains dérivés norstéroïdes. (*Annales d'Endocrinologie*, 1960, 21, N° 4, p. 522-524.)

PINCUS (G.), CHANG (M.-C.), ZARROW (Mx.), HAFFEZ ESE, MERRILL (A.). — Etudes de l'activité biologique de certains 19-norstéroïdes chez les animaux femelles. (*Endocrinology*, 1956, *59*, 695-707.)

PINCUS (G.), ROCK (J.), GARCIA (C.R.). — Effets de certains 19-norstéroïdes sur le processus de reproduction. (*Ann. of the N. Y. Acad. Sci*, 1958, *71*, 677-690.)

PINCUS (G.). — Administration prolongée de Noréthynodrel à des humains. (*Proc. of a symposium on 19 nor-progestational steroïs*, 1957, 105-119.)

RAKOFF. — Communication personnelle 21.1.1957.
» » 24.3.1958.

ROBIN (J.). — Les ménométrorragies fonctionnelles et leur traitement par un norstéroïde (Thèse Bordeaux, 1960.)

ROCK (J.), PINCUS (G.), GARCIA (C.-R.). — Action de certains 19 norstéroïdes sur le cycle menstruel du sujet normal (*Science*, 1956, *124*, 891.)

SAUNDERS (F.). — Prospectus biologique du 17 alpha-éthynil-œstra-5 (10) - eve 17 B of 3 one. Biol. research Searle, Chicago ill.

ROCK (J.), GARCIA (C.-R.), PINCUS (G.). — Progestérone synthétique dans le cycle menstruel du sujet normal. (*Laurention hormone conférence*, 1956.)

SAUNDERS (F.-J.), DRILL (V.-A.). — Quelques activités biologiques de l'éthynil et du 17 alkyl, dérivés du 17 hydroxyoestrone. (*Ann. of the N. Y. Acad. Science*, 1958, *71*, 516-531.)

SOUTHAM (A.). — Action du Noréthynodrel sur l'aménorrhée et les métrorragies. (*Proc. Symposium on 19 nor-progestational steroïs*, 1957, 46-50.)

— Science, 1956, *124*, 890. Effets de certains 19-norstéroïdes sur le processus de reproduction chez les animaux.

TYLER (E.-T.). — Utilisation clinique du Noréthynodrel, en tant que progestatif. (*D. Biological Research, Searle lab, Chicago ill.*)

TYLER (E.-T.), OLSON (H.-J.). — Utilisation clinique de certains 19 nostéroïdes sur le processus de reproduction. (*Ann. New York Acad. Sci.*, 1958, *71*, 704-709.)

TYLER (E.-T.). — Closed circuit television symposium 18.1.1961 New York. Cytologie vaginale de dépistage chez des femmes traitées par le Noréthynodrel.

VACHER DE LAPOUGE (G.). — Etude des norstéroïdes et de leur action progestative. (Thèse, Bordeaux, 1960.)

VILLEDIEU (P.), MATHIEU (J.). — La thérapeutique par le Noréthynodrel en gynécologie. (*Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique*. juillet-août 1961, p. 501-531.)

VOKAER (R.). — Acquisitions récentes en thérapeutique hormonale. (*Revue Fse de Gynécologie et Obs.* sept.-oct. 1960.)

WEINBERG (C.-H.). — Réactions cliniques dans les dysménorrhées et les autres métropathies. (*Proc. Symp. on 19 nor-progestational steroïds*, 1957, 67-70.)

WILKINS (L.), JONES, HOLMAN, STEMPEL. — Masculinisation d'un fœtus femelle associée à l'administration orale et IM de progestérone pendant la gestation. (*J. of End. and Met.*, 1958. *18*, 559.)

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV[e]